

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Portrazza 800 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka o pojemności 50 ml zawiera 800 mg necytumumabu.
Jeden mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 16 mg necytumumabu.
Przed podaniem koncentrat należy rozcieńczyć (patrz punkt 6.6).

Necytumumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 wytwarzanym w komórkach mysich (NS0) metodą rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka o pojemności 50 ml zawiera około 76 mg sodu.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty roztwór o pH 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Portrazza w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną wskazana jest w leczeniu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) wykazującego ekspresję receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii w tym wskazaniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Necytumumab można podawać wyłącznie pod kontrolą lekarza wykwalifikowanego w zakresie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

W czasie podawania necytumumabu należy zapewnić dostępność personelu medycznego i odpowiedniego sprzętu na wypadek wystąpienia ciężkich reakcji na wlew. Musi być także zapewniony dostęp do sprzętu do resuscytacji.

Dawkowanie

Produkt Portrazza jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią gemcytabiną i cisplatiną podawaną do 6 cykli leczenia, a następnie u pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby, w monoterapii, do czasu stwierdzenia progresji lub wystąpienia toksyczności o niemożliwym do zaakceptowania nasileniu.

Zalecana dawka produktu Portrazza to 800 mg (stała dawka) podawana we wlewie dożylnym w ciągu 60 minut w dniu 1. i 8. 3-tygodniowego cyklu. Jeżeli wskazane jest zmniejszenie szybkości infuzji, czas infuzji nie powinien być dłuższy niż 2 godziny.

W czasie infuzji należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów reakcji związanych z wlewem (patrz punkt 4.4).

Premedykacja

U pacjentów, u których wcześniej wystąpiły objawy nadwrażliwości lub reakcje na wlew produktu Portrazza stopnia 1.-2., oprócz leku przeciwhistaminowego zaleca się premedykację kortykosteroidem i lekiem przeciwgorączkowym.

Przed każdym podaniem necytumumabu, należy rozważyć zastosowanie premedykacji w celu ograniczenia możliwych reakcji skórnych (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawkowania

Zalecenia dotyczące postępowania w razie wystąpienia reakcji na wlew lub reakcji skórnych podane są w tabelach 1 i 2.

Nadwrażliwość/reakcje na wlew

Tabela 1 – Zalecenia dotyczące postępowania w razie wystąpienia nadwrażliwości lub reakcji na wlew

Stopień toksyczności^a	Zalecenia dotyczące postępowania (w każdym przypadku)
Stopień 1.	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszyć szybkości infuzji o 50% na cały czas trwania infuzji^b. • Obserwować pacjenta w celu wykrycia nasilenia objawów. • Kolejne infuzje, patrz punkt dotyczący premedykacji.
Stopień 2.	<ul style="list-style-type: none"> • Przerwać infuzję; kiedy nasilenie objawów zmniejszy się do stopnia ≤ 1., należy wznowić infuzję z szybkością mniejszą o 50%^b. • Obserwować pacjenta w celu wykrycia nasilenia objawów. • Kolejne infuzje, patrz punkt dotyczący premedykacji.
Stopień 3.-4.	<ul style="list-style-type: none"> • Natychmiast przerwać i ostatecznie zakończyć leczenie necytumumabem.

^a Stopnie zgodnie z NCI-CTCAE, wersja 3.0

^b Po zmniejszeniu szybkości infuzji, w przypadku wystąpienia nadwrażliwości lub reakcji na wlew stopnia 1. lub 2., zaleca się podawanie wszystkich kolejnych infuzji z mniejszą szybkością. Czas infuzji nie powinien być dłuższy niż 2 godziny.

Reakcje skórne

Tabela 2 – Zalecenia dotyczące postępowania w razie wystąpienia reakcji skórnych

Stopień toksyczności^a	Zalecenia dotyczące postępowania (w każdym przypadku)
Stopień 1. i 2.	<ul style="list-style-type: none"> • Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Stopień 3.	<ul style="list-style-type: none"> • Okresowo wstrzymać leczenie, na nie dłużej niż 6 tygodni licząc od dnia 1. ostatniego cyklu, do czasu zmniejszenia nasilenia objawów toksyczności do stopnia ≤ 2. Jeżeli nasilenie objawów nie zmniejszy się do stopnia ≤ 2. po przerwie trwającej 2 kolejne cykle (6 tygodni) należy ostatecznie zakończyć leczenie. • Po zmniejszeniu nasilenia objawów do stopnia ≤ 2., należy

	<p>wznówić leczenie dawką zredukowaną do 400 mg. Jeżeli podczas stosowania dawki 400 mg dojdzie do nasilenia objawów, należy ostatecznie zakończyć leczenie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli podczas stosowania dawki 400 mg przez co najmniej 1 cykl nie nastąpi nasilenie objawów, dawkę można zwiększyć do 600 mg. Jeżeli podczas stosowania dawki 600 mg nastąpi nasilenie objawów, należy okresowo przerwać leczenie na maksymalnie 6 tygodni od dnia 1. ostatniego cyklu leczenia, do czasu zmniejszenia nasilenia objawów do stopnia ≤ 2. Po zmniejszeniu nasilenia objawów do stopnia ≤ 2., należy wznowić leczenie dawką 400 mg. • Jeżeli w kolejnym cyklu podczas stosowania dawki 600 mg nie nastąpi nasilenie objawów, dawkę można zwiększyć do 800 mg. • Jeżeli u pacjenta wystąpi stwardnienie skóry lub zwłóknienie w stopniu 3. należy ostatecznie zakończyć leczenie.
Stopień 4.	<ul style="list-style-type: none"> • Natychmiast przerwać i ostatecznie zakończyć leczenie necytumumabem.

^a Stopnie zgodnie z NCI-CTCAE, wersja 3.0

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Stosowanie necytumumabu w niedrokomórkowym raku płuca u dzieci i młodzieży nie jest właściwe.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak szczególnych zaleceń dotyczących zmniejszania dawki u pacjentów w podeszłym wieku z wyjątkiem zaleceń ustalonych dla wszystkich pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie ma danych dotyczących stosowania necytumumabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Nie zaleca się zmniejszania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma danych dotyczących stosowania necytumumabu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie zaleca się zmniejszania dawki.

Sposób podawania

Produkt Portrazza przeznaczony jest wyłącznie do podania dożylnego. Produkt podaje się we wlewie dożylnym przez pompę infuzyjną w ciągu około 60 minut. Nie wolno podawać produktu Portrazza w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub reakcji na wlew w czasie poprzedniego podania produktu, należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi w Tabeli 1.

Jako rozcieńczalnika należy używać wyłącznie 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań. Roztworu produktu Portrazza nie wolno podawać lub mieszać z roztworem glukozy. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Ciężka lub zagrażająca życiu nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą w wywiadzie, wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Podczas stosowania necytumumabu w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną obserwowano występowanie żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. venous thromboembolic events, VTE) oraz tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolic events, ATE), w tym przypadki zakończone zgonem (patrz również punkt 4.8).

Należy dokładnie rozważyć wskazania do stosowania necytumumabu u pacjentów ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie (takimi jak zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zawał mięśnia sercowego, udar) lub czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (takimi jak podeszły wiek, dłuższe okresy unieruchomienia, ciężka hipowolemia, nabyte lub wrodzone zaburzenia krzepnięcia). Względne ryzyko wystąpienia żylnych lub tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych było około trzykrotnie większe u pacjentów ze stwierdzonymi VTE lub ATE w wywiadzie.

Nie należy stosować necytumumabu u pacjentów, u których stwierdzono kilka czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych o ile spodziewane korzyści nie przewyższają potencjalnego ryzyka.

Należy rozważyć stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej po dokładnej ocenie czynników ryzyka występujących u pacjenta (w tym zwiększone ryzyko ciężkich krwawień u pacjentów z jamą w obrębie guza lub zajęciem dużych centralnych naczyń krwionośnych przez guz).

Pacjenci i lekarze powinni być świadomi możliwych objawów przedmiotowych i podmiotowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Należy poinformować pacjentów o konieczności zwrócenia się o pomoc medyczną, jeżeli wystąpią u nich objawy takie jak duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk kończyny górnej lub dolnej.

U pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie VTE lub ATE, po dokładnej analizie stosunku korzyści do ryzyka, należy rozważyć zaprzestanie leczenia necytumumabem.

W badaniu klinicznym u pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP) obserwowano zwiększoną częstość występowania ciężkich zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (w tym zdarzeń zakończonych zgonem) w grupie leczonej necytumumabem w skojarzeniu z pemetrekselem i cisplatyną, w porównaniu z grupą otrzymującą pemetrekselem i cisplatynę (patrz punkt 4.8). Dołączenie necytumumabu nie poprawiło skuteczności terapii w porównaniu z leczeniem wyłącznie pemetrekselem i cisplatyną w zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP.

Zaburzenia krążeniowo-oddechowe

W grupie leczonej necytumumabem obserwowano zwiększoną częstość występowania przypadków zatrzymania krążenia i oddechu lub nagłego zgonu. Zatrzymanie krążenia i oddychania lub nagły zgon stwierdzono u 2,8% (15/538) pacjentów leczonych necytumumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną w porównaniu z 0,6% (3/541) pacjentów, u których stosowano wyłącznie chemioterapię. Dwunastu spośród piętnastu pacjentów zmarło w ciągu 30 dni od otrzymania ostatniej dawki necytumumabu. W wywiadzie u tych pacjentów stwierdzono choroby współistniejące, w tym chorobę niedokrwinną serca (n=3), zmniejszone stężenie magnezu we krwi (n=4), przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (n=7) i nadciśnienie tętnicze (n=5). Jedenastu spośród dwunastu pacjentów zmarło w samotności. Pacjenci z nasiloną chorobą niedokrwinną serca, przebyłym w ciągu poprzedzających 6 miesięcy zawałem mięśnia sercowego, niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym i niekontrolowaną zastoinową niewydolnością serca nie byli włączani do podstawowego badania. Stopień zwiększenia ryzyka zatrzymania krążenia i oddychania lub nagłego zgonu u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, zastoinową niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie, w stosunku do osób, u których choroby te nie współistnieją, jest nieznan.

Reakcje nadwrażliwości/reakcje na wlew

Podczas stosowania necytumumabu obserwowano występowanie reakcji nadwrażliwości lub reakcji na wlew (ang. infusion-related reactions, IRRs). Zdarzenia te występowały zazwyczaj po pierwszym lub drugim podaniu necytumumabu. Podczas infuzji leku i po jej zakończeniu należy obserwować pacjentów w celu wykrycia reakcji nadwrażliwości i reakcji na wlew. Należy zapewnić dostępność

sprzętu do resuscytacji oraz pomoc właściwego personelu medycznego. U pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości lub reakcja na wlew w stopniu nasilenia 1. lub 2. podczas stosowania produktu Portrazza, oprócz leku przeciwhistaminowego, zaleca się premedykację z zastosowaniem kortykosteroidu i leku przeciwgorączkowego. Zalecenia dotyczące postępowania oraz dostosowania dawki, patrz punkt 4.2.

Odczyny skórne

Podczas stosowania necytumumabu obserwowano występowanie reakcji skórnych (patrz punkt 4.8). Zdarzenia tego typu występowały głównie podczas pierwszego cyklu leczenia. Zalecenia dotyczące postępowania i modyfikacji dawki, patrz punkt 4.2.

W zależności od sytuacji klinicznej w postępowaniu związanym z reakcjami skórnymi przydatne może być profilaktyczne stosowanie kremów nawilżających, filtrów przeciwsłonecznych, steroidu w postaci kremu do stosowania miejscowego (hydrokortyzon 1%) i antybiotyków doustnych (np. doksycyklina). Można doradzić pacjentom, aby na skórę twarzy, rąk, stóp, szyi, pleców i klatki piersiowej stosowali krem nawilżający, filtr przeciwsłoneczny oraz steroid w postaci kremu do stosowania miejscowego.

Zaburzenia stężenia elektrolitów

Często (81,3%) dochodzi do stopniowo nasilającego się zmniejszenia stężenia magnezu w osoczu mogące prowadzić do ciężkiej hipomagnezemii (18,7%) (patrz też punkt 4.8). Hipomagnezemia o tym samym stopniu nasilenia lub większym może wystąpić ponownie w przypadku opóźnienia podania dawki leku. Pacjentów należy sumiennie monitorować pod względem stężenia elektrolitów w osoczu, w tym stężenia magnezu, potasu i wapnia, przed podaniem każdej dawki necytumumabu a także po zakończeniu leczenia necytumumabem aż do momentu powrotu stężeń do wartości prawidłowych. Zalecane jest niezwłoczne wyrównanie stężeń elektrolitów we właściwy sposób.

Zakażenia

W badaniu klinicznym fazy 2. poświęconym ocenie stosowania necytumumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie paklitakselu i karboplatyny jako leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP w stadium IV z przerzutami, we wczesnym okresie po rozpoczęciu leczenia obserwowano zwiększoną częstość zakażeń, które prowadziły do dalszych powikłań infekcyjnych, takich jak zapalenie płuc i (lub) posocznica. Podobne obserwacje pochodzą z badania klinicznego poświęconego ocenie stosowania necytumumabu w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatiną w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie pemetreksedu i cisplatiną w ramach leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NDRP.

Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z cechami klinicznymi współistniejących stanów infekcyjnych, w tym wczesnymi objawami aktywnego zakażenia. Leczenie każdego zakażenia należy rozpocząć zgodnie z lokalnie obowiązującymi standardami postępowania.

Osoby w podeszłym wieku

Nie obserwowano różnic w skuteczności w obu grupach pacjentów w wieku powyżej 70 lat. Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów w wieku powyżej 70 lat należy przeprowadzić dokładną ocenę pod względem współistniejących chorób układu sercowo-naczyniowego, stanu sprawności i przewidywanej tolerancji chemioterapii w skojarzeniu z necytumumabem.

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Na podstawie oceny mechanizmu działania oraz w oparciu o modele zwierzęce, w których występują zaburzenia ekspresji receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGFR, necytumumab może powodować uszkodzenie płodu lub wady rozwojowe. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia w ciążę podczas stosowania necytumumabu. Podczas stosowania necytumumabu i do 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki necytumumabu należy stosować skuteczny sposób zapobiegania ciąży. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość płciową (patrz punkt 4.6).

Dieta z ograniczonym spożyciem sodu

Produkt leczniczy zawiera 76 mg sodu w dawce. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów stosujących kontrolowaną dietę niskosodową.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie obserwowano interakcji lekowych między produktem Portrazza i gemcytabiną lub cisplatiną. W przypadku stosowania jednocześnie z necytumumabem nie wykazano jego wpływu na farmakokinetykę gemcytabiny lub cisplatyny, tak samo jak nie obserwowano zmian farmakokinetyki necytumumabu w przypadku stosowania tego leku jednocześnie z gemcytabiną lub cisplatiną.

Nie przeprowadzono innych badań dotyczących interakcji z zastosowaniem necytumumabu u ludzi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u kobiet

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić unikanie zajścia w ciążę podczas stosowania necytumumabu. Należy je również poinformować o możliwych zagrożeniach dla przebiegu ciąży i dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia necytumumabem i w okresie do 3 miesięcy po podaniu ostatniej dawki necytumumabu. Zaleca się stosowanie środków antykoncepcyjnych lub wstrzemięźliwość płciową.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania necytumumabu u kobiet w okresie ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu necytumumabu na reprodukcję. W modelach zwierzęcych, receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) uczestniczy w rozwoju prenatalnym i może być kluczowy dla prawidłowego przebiegu procesów organogenezy, proliferacji i różnicowania komórek w rozwijającym się zarodku. Nie należy stosować produktu Portrazza u kobiet w ciąży lub u kobiet nie stosujących skutecznych metod antykoncepcji, chyba że spodziewane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy necytumumab przenika do mleka ludzkiego. Przewiduje się, że lek wydzielany jest do pokarmu w niewielkich ilościach i słabo wchłania się po podaniu doustnym. Ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci, należy przerwać karmienie piersią na czas leczenia produktem leczniczym Portrazza i co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu necytumumabu na płodność u ludzi. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach w celu oceny wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Portrazza nie wywiera znanego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia u pacjentów związanych z leczeniem objawów wpływających niekorzystnie na zdolność koncentracji i czas reakcji, zaleca się powstrzymanie od kierowania pojazdami i obsługiwanie maszyn do czasu ustąpienia tych działań.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące ciężkie działania niepożądane (stopnia ≥ 3 .) obserwowane u pacjentów otrzymujących necytumumab: reakcje skórne (6,3 %) i żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (4,3 %).

Najczęstsze działania niepożądane to: reakcje skórne, żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (małe stężenie magnezu we krwi i małe stężenie wapnia we krwi skorygowane o stężenie albumin).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej podano działania niepożądane leku zgłaszane u pacjentów z płaskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, według częstości występowania i stopnia ciężkości. Częstość występowania określono w następujących kategoriach:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość i stopień nasilenia niepożądanych działań produktu ocenionych na podstawie wyników badania SQUIRE - międzynarodowego, wielośrodowego badania 3. fazy z dwoma ramionami i losowym doбором chorych, z udziałem dorosłych pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP przydzielonych do grupy leczenia necytumumabem w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną lub wyłącznie gemcytabiną i cisplatiną.

Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane u $\geq 1\%$ pacjentów leczonych necytumumabem w badaniu SQUIRE

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane ^a	Portrazza + GC ^b (N=538)		GC (N=541)	
			Wszystkie stopnie toksyczności (%)	Toksyczność stopnia ≥ 3 . (%)	Wszystkie stopnie toksyczności (%)	Toksyczność stopnia ≥ 3 . (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie układu moczowego	4,1	0,2	1,7	0,2
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy	8,6	0	5,7	0,4
	Często	Zaburzenia smaku	5,9	0,2	3,3	0
Zaburzenia oka	Często	Zapalenie spojówek	5,6	0	2,2	0
Zaburzenia naczyniowe	Często	Żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	8,2	4,3	5,4	2,6
	Często	Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	4,3	3,0	3,9	2,0
	Często	Zapalenie żył	1,7	0	0,4	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwioplucie	8,2	0,9	5,0	0,9
	Często	Krwawienie z nosa	7,1	0	3,1	0,2
	Często	Ból gardła	1,1	0	0,7	0

Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty	28,8	2,8	25,0	0,9
	Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej	10,4	1,1	6,3	0,6
	Często	Dysfagia	2,2	0,6	2,2	0,2
	Często	Owrzodzenie jamy ustnej	1,5	0	0,4	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Reakcje skórne	77,9	6,3	11,8	0,6
	Często	Reakcje nadwrażliwości/reakcje związane z infuzją	1,5	0,4	2,0	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Skurcze mięśni	1,7	0	0,6	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Dyzuria	2,4	0	0,9	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka	12,3	1,1	11,1	0,4
Badania	Bardzo często	Małe stężenie magnezu we krwi ^c	81,3	18,7	70,2	7,2
	Bardzo często	Małe stężenie wapnia we krwi skorygowane o stężenie albumin ^c	33,0	4,2	22,9	2,3
	Bardzo często	Małe stężenie fosforanów we krwi ^c	28,9	6,3	22,7	5,7
	Bardzo często	Małe stężenie potasu we krwi ^c	23,6	4,4	17,6	3,2
	Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała	12,1	0,6	6,3	0,6

Skróty: GC = wyłącznie gemcytabina i cisplatylna; Portrazza+GC = necytumumab plus gemcytabina i cisplatylna; MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities);

a zalecana nomenklatura MedDRA (wersja 16)

b Tabela przedstawia częstość działań niepożądanych obserwowanych podczas fazy badania z zastosowaniem chemioterapii, kiedy leczenie skojarzone Portrazza+GC bezpośrednio porównywano z GC.

c Na podstawie badań laboratoryjnych. Uwzględniono wyłącznie pacjentów, u których dostępne były wyniki badań laboratoryjnych z okresu przed rozpoczęciem leczenia oraz co najmniej jedno wyniki z okresu po rozpoczęciu leczenia.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) obserwowano u około 8% pacjentów. Przebiegały one głównie pod postacią zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich. Żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe o ciężkim nasileniu obserwowano u około 4% pacjentów. Częstość występowania żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych zakończonych zgonem była podobna w obu grupach (0,2%). Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE) obserwowano u około 4% pacjentów. Przebiegały one głównie pod postacią udaru i zawału mięśnia sercowego. Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe o ciężkim nasileniu obserwowano u 3% pacjentów. Częstość występowania tętnicznych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych wyniosła 0,6% w grupie badanej w porównaniu z 0,2% w grupie kontrolnej (patrz również punkt 4.4).

W badaniu klinicznym prowadzonym u chorych na niepłaskonabłonkowego NDRP żylna zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) obserwowano u około 11% pacjentów otrzymujących necytumumab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną (wobec 8% w grupie leczonej wyłącznie pemetreksedem z cisplatyną). Przebiegały one głównie pod postacią zatorowości płucnej i zakrzepicy żył głębokich. Ciężkie żylna zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (VTE) obserwowano u około 6% pacjentów otrzymujących necytumumab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną (wobec 4% w grupie leczonej wyłącznie pemetreksedem z cisplatyną).

Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE) obserwowano u około 4% pacjentów otrzymujących necytumumab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną (wobec 6% w grupie leczonej wyłącznie pemetreksedem z cisplatyną). Przebiegały one głównie pod postacią udaru i zawału mięśnia sercowego. Ciężkie tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE) obserwowano u około 3% pacjentów otrzymujących necytumumab w skojarzeniu z pemetreksedem i cisplatyną (wobec 4% w grupie leczonej wyłącznie pemetreksedem z cisplatyną).

Reakcje skórne

Występowanie reakcji skórnych obserwowano u około 78% pacjentów. Przebiegały one głównie pod postacią trądzikopodobnej osutki, trądzikowego zapalenia skóry, suchości skóry, świądu, pęknięć skóry, zanokcicy i erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej. Reakcje skórne o ciężkim nasileniu obserwowano u około 6% pacjentów, natomiast 1,7% pacjentów zakończyło leczenie z powodu wystąpienia reakcji skórnych. Większość reakcji skórnych rozwijało się podczas pierwszego cyklu leczenia i ustąpiło w ciągu 17 tygodni od wystąpienia (patrz również punkt 4.4).

Reakcje na wlew

Występowanie reakcji na wlew obserwowano u około 1,5% pacjentów. Przebiegały one głównie pod postacią dreszczy, gorączki lub duszności. Reakcje na wlew o ciężkim nasileniu obserwowano u około 0,4% pacjentów. Większość reakcji na wlew wystąpiło po podaniu pierwszej lub drugiej dawki necytumumabu.

Objawy toksyczności u osób w podeszłym wieku lub pacjentów w stopniu sprawności 2. w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

Istotne klinicznie objawy toksyczności w grupie pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów w stopniu sprawności 2. w skali ECOG, otrzymujących necytumumab oraz chemioterapię składającą się z gemcytabiny i cisplatyny były podobne do tych obserwowanych w całej populacji pacjentów otrzymujących to leczenie.

Nadmierny wzrost rzęs

U pacjentów leczonych necytumumabem zgłaszano pojedyncze przypadki trichomegalii o 1. stopniu nasilenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące przedawkowania necytumumabu u ludzi pochodzące z badań klinicznych jest ograniczone. Największa dawka necytumumabu, którą oceniano u ludzi w badaniach klinicznych 1 fazy z eskalacją dawki, to 1000 mg stosowane raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Zaobserwowane zdarzenia niepożądane obejmowały bóle głowy, wymioty i nudności. Były one zgodne z profilem bezpieczeństwa leku stosowanego w dawce zalecanej. Nie istnieje swoista odtrutka przeciwko necytumumabowi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC22

Mechanizm działania

Necytumumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które z wysokim powinowactwem i swoistością wiąże się z ludzkim receptorem 1 naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) i blokuje miejsce wiązania ligandu, zapobiegając jego aktywacji przez wszystkie znane ligandy i hamując *in vitro* zależne procesy biologiczne. Pobudzenie receptorów EGF jest związane z progresją nowotworów złośliwych, stymulacją angiogenezy oraz hamowaniem apoptozy i śmierci komórki. Necytumumab prowadzi ponadto w warunkach *in vitro* do nasilenia internalizacji i degradacji receptorów EGF. Badania *in vivo* prowadzone z użyciem modeli ksenograftów wywodzących się z linii komórkowych raka człowieka (w tym niedobronokomórkowego raka płuca) wykazały przeciwnowotworowe działanie necytumumabu zarówno podczas stosowania w monoterapii, jak i w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku innych białek stosowanych w leczeniu, necytumumab może mieć działanie immunogenne.

Ogólnie, w grupie pacjentów leczonych necytumumabem obserwowano małą częstość powstawania przeciwciał skierowanych przeciwko cząsteczce leku oraz neutralizujących lek. U tych pacjentów nie stwierdzono korelacji występowania przeciwciał z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa stosowania. Nie obserwowano związku między immunogennością a występowaniem reakcji na wlew lub zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

SQUIRE - międzynarodowe, wielośrodkowe, dwuramienne badanie z losowym doбором chorych, poświęcone ocenie produktu Portrazza prowadzono z udziałem 1093 pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP w IV stadium zaawansowania (wg Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem [AJCC], wersja 7). W badaniu uczestniczyli pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia przeciwnowotworowego z powodu choroby z przerzutami, w tym również pacjenci w stanie sprawności PS2 wg ECOG. Pacjentów przydzielono w sposób losowy do leczenia pierwszego rzutu z zastosowaniem produktu Portrazza w dawce 800 mg w skojarzeniu z chemioterapią składającą się z gemcytabiny w dawce 1250 mg/m²pc. i cisplatyny w dawce 75 mg/m²pc. (grupa Portrazza+GC) lub do leczenia wyłącznie chemioterapią gemcytabiną i cisplatiną (grupa GC). Produkt Portrazza i gemcytabinę podawano w dniu 1. i 8. każdego trwającego 3 tygodnie cyklu leczenia. Cisplatinę podawano w dniu 1. każdego 3-tygodniowego cyklu leczenia. Badanie nie przewidywało zastosowania premedykacji przed zastosowaniem produktu Portrazza. Zastosowanie profilaktycznego leczenia reakcji skórnych było niedozwolone przed rozpoczęciem drugiego cyklu leczenia. W każdej

grupie leczenia pacjenci otrzymali maksymalnie sześć cykli chemioterapii. Pacjentom w grupie Portrazza+GC, u których nie doszło do progresji choroby, nadal podawano produkt Portrazza w monoterapii, do czasu stwierdzenia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia był czas przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS), a drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności leczenia był czas przeżycia wolnego od progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS). Pacjentów poddawano radiologicznej ocenie celem określenia statusu choroby co sześć tygodni do czasu udokumentowania progresji choroby (ang. progressive disease, PD).

Dane demograficzne i charakterystyka wyjściowa populacji nie różniły się między dwiema grupami badania. Mediana wieku wyniosła 62 lata (32-86 lat), 83% pacjentów było płci męskiej, 83,5% - rasy kaukaskiej, a 91% pacjentów było palaczami tytoniu. Trzydzieści jeden i pół % pacjentów było w stanie sprawności 0 w skali ECOG, 59,7% w stanie sprawności 1 oraz 9% w stanie sprawności 2 według skali ECOG. U ponad 50% pacjentów przerzuty nowotworowe występowały w ponad 2 lokalizacjach. W grupie Portrazza+GC 51% pacjentów kontynuowało monoterapię z zastosowaniem produktu Portrazza po zakończeniu chemioterapii. Częstość stosowania leczenia systemowego po zakończeniu leczenia w ramach badania była podobna w obydwu ramionach w badaniu (47,3% w grupie Portrazza+GC i 44,7% w grupie GC).

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4: Podsumowanie danych dotyczących skuteczności – grupa pacjentów ITT

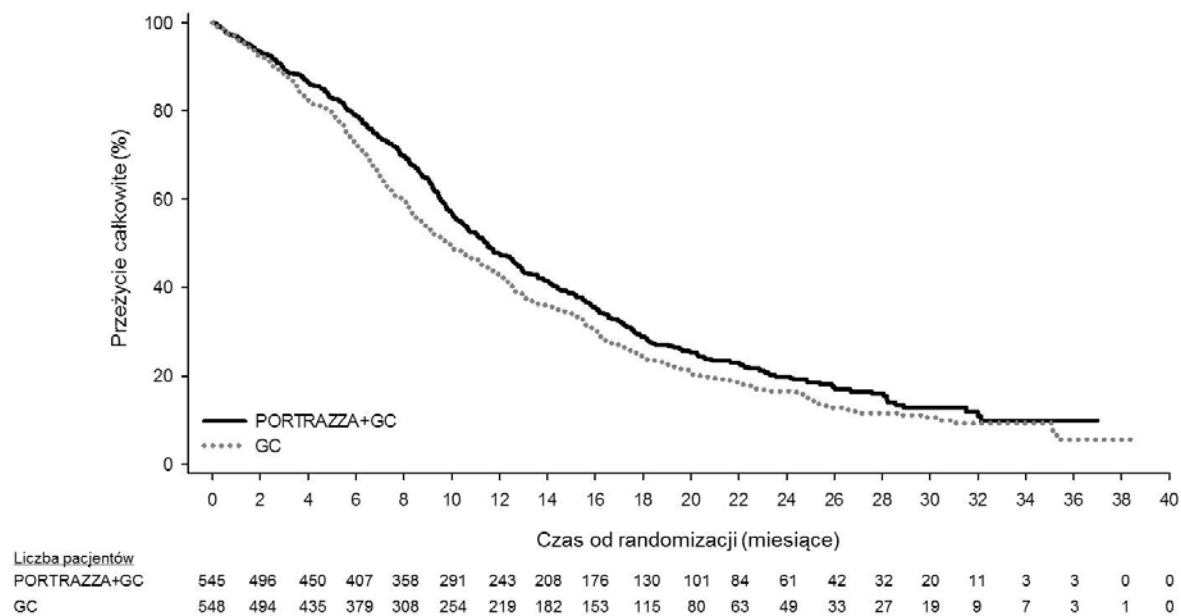
	Portrazza+GC N=545	GC N=548
Czas przeżycia całkowitego (OS)		
Liczba zdarzeń (n)	418	442
Mediana – miesiące (95 % CI ^a)	11,5 (10,4; 12,6)	9,9 (8,9; 11,1)
Współczynnik ryzyka HR (95 % CI) ^{b, c}	0,84 (0,74; 0,96)	
Wartość p w teście dwustronnym log rank ^c	0,012	
Odsetek rocznych przeżyć całkowitych (%)	47,7	42,8
Czas przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)		
Liczba zdarzeń (n)	431	417
Mediana – miesiące (95 % CI)	5,7 (5,6; 6,0)	5,5 (4,8; 5,6)
Współczynnik ryzyka HR (95 % CI) ^{b, c}	0,85 (0,74; 0,98)	
Wartość p w teście dwustronnym log rank ^c	0,020	

a Skróty : CI = ang. confidence interval – przedział ufności

b Współczynnik ryzyka (HR) wyrażony jest jako leczenie/kontrola i szacowany na podstawie modelu Coxa

- c Z zastosowaniem czynników stratyfikacji dla losowego przydziału [stan sprawności skali ECOG, PS (0-1 wobec 2) i region geograficzny (Ameryka Północna, Europa i Australia wobec Ameryka Południowa, Afryka Południowa i Indie wobec Azja Wschodnia)].

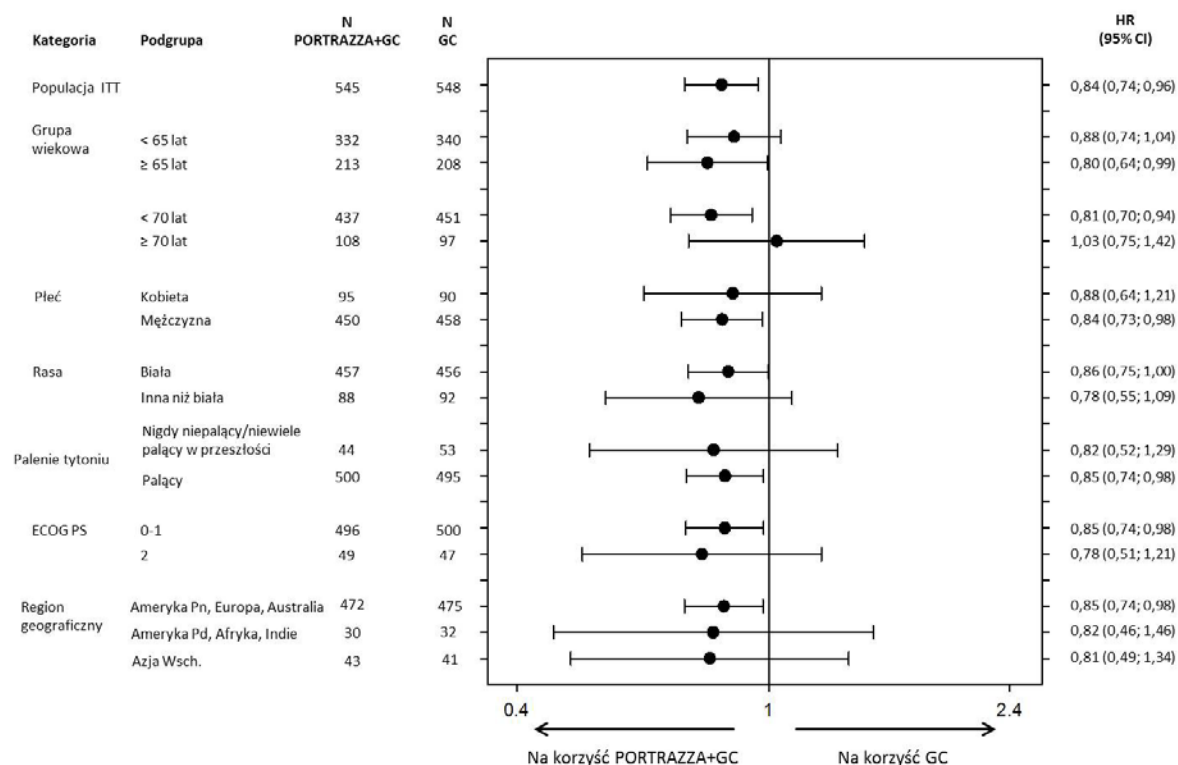
Wykres 1. Krzywe Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (populacja ITT)



Skróty: C = cisplatyna; G = gemcytabina

Obserwowano poprawę w zakresie OS i PFS, w podgrupach, z zastosowaniem określonych uprzednio czynników stratyfikacji [stan sprawności (PS) w skali ECOG (0-1 wobec 2) i region geograficzny (Ameryka Północna, Europa i Australia wobec Ameryka Południowa, Afryka Południowa i Indie wobec Azja Wschodnia)]; w grupie pacjentów w wieku ≥ 70 lat współczynnik ryzyka dla czasu przeżycia całkowitego wyniósł 1,03 (0,75; 1,42). (Patrz wykres 2).

Wykres 2. Wykres typu forest plot dla czasu przeżycia całkowitego w podgrupach (pacjenci ze stwierdzoną ekspresją białka EGFR)



Skróty: C = cisplatyna G = gemcytabina; ITT = zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. intent-to-treat)

Wcześniej zaplanowana analiza eksploracyjna, przeprowadzona po zakończeniu analizy pierwotnej pozwoliła określić wyniki w zakresie skuteczności klinicznej w zależności od poziomu ekspresji białka EGFR w tkance nowotworu.

W populacji ITT, u 982 pacjentów (89,8%) przeprowadzono immunohistochemiczne badanie (IHC) na obecność ekspresji białka EGFR z użyciem zestawu Dako PharmDx Kit. Ekspresję białka EGFR w nowotworze uznawano za pozytywną w przypadku wykrycia co najmniej jednej zabarwionej komórki. U znacznej większości pacjentów (95,2% pacjentów, u których wykonano badanie IHC; n = 935) w próbkach nowotworów stwierdzono ekspresję białka EGFR; tylko u 4,8% (n = 47) nie stwierdzono ekspresji białka EGFR. Nie było istotnych różnic w dystrybucji cech demograficznych, charakterystyki choroby lub stosowanego leczenia po zakończeniu udziału w badaniu między grupami pacjentów ze stwierdzoną ekspresją białka EGFR a populacją ITT.

U pacjentów ze stwierdzoną ekspresją białka EGFR (populacja pacjentów zgodna ze wskazaniem) czas przeżycia całkowitego był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów otrzymujących produkt Portrazza+GC w porównaniu z pacjentami otrzymującymi GC, przy czym szacowane zmniejszenie ryzyka zgonu wyniosło 21% (HR = 0,79 [0,69; 0,92]; p = 0,002), mediana OS wyniosła 11,7 miesiąca w grupie Portrazza+GC i 10,0 miesiąca w grupie GC.

Obserwowano również statystycznie istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR = 0,84 [0,72; 0,97]; p = 0,018), mediana PFS u pacjentów leczonych nectinumabem w grupie Portrazza+GC wyniosła 5,7 miesiąca w porównaniu z 5,5 miesiąca w grupie otrzymującej wyłącznie chemioterapię GC.

U pacjentów ze stwierdzoną ekspresją białka EGFR, nie obserwowano tendencji do zwiększenia skuteczności wraz z zwiększeniem poziomu ekspresji białka EGFR.

U pacjentów bez stwierdzonej ekspresji białka EGFR, nie obserwowano wydłużenia czasu całkowitego przeżycia (OS) (HR = 1,52 [0,74; 3,12]) ani czasu wolnego od progresji choroby (HR = 1,33 [0,65; 2,70]).

W badaniu klinicznym 2. fazy poświęconym ocenie stosowania necytumumabu w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie paklitakselu i karboplatyny (106 pacjentów w porównaniu z 55 pacjentami; losowy dobór chorych w stosunku 2:1) w ramach leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z NDRP w stadium IV z przerzutami w pierwszych 4 miesiącach w grupie leczonej necytumumabem w skojarzeniu z paklitakselem/karboplatiną obserwowano zwiększoną częstość zgonów, w tym zgonów spowodowanych zakażeniami (patrz również: punkt 4.4), z późniejszą tendencją do poprawy w zakresie przeżycia po upływie 4 miesięcy. Współczynnik ryzyka [HR] dla czasu przeżycia całkowitego wyniósł 0,83 [0,55; 1,52].

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Portrazza we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów z płaskonabłonkowym NDRP po pięciu cyklach leczenia skojarzonego z gemcytabiną i cisplatyną, z zastosowaniem necytumumabu w dawce 800 mg w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego, średnia geometryczna osoczowych wartości C_{min} wyniosła 98,5 µg/ml (współczynnik zmienności 80%).

Wchłanianie

Produkt leczniczy Portrazza podawany jest we wlewie dożylnym. Nie przeprowadzono badań dotyczących innych dróg podania leku.

Dystrybucja

Dystrybucja leku Portrazza charakteryzuje się dwufazowym spadkiem. Na podstawie danych dotyczących farmakokinetyki populacyjnej (PopPK) ustalono, że średnia objętość dystrybucji necytumumabu w stanie stacjonarnym (V_{ss}) wynosi 6,97 l (CV 31%).

Eliminacja

Eliminacja necytumumabu jest zależna od stężenia leku. Średni całkowity klirens leku (CL_{tot}) w stanie stacjonarnym po zastosowaniu necytumumabu w dawce 800 mg w dniu 1. i 8. cyklu 21-dniowego wyniósł 0,014 l/h (CV 39%). Odpowiada to okresowi półtrwania wynoszącemu około 14 dni. Przewidywany czas do osiągnięcia stanu stacjonarnego wynosi około 70 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Farmakokinetyczna analiza populacyjna wskazała na brak wpływu wieku, płci i rasy na farmakokinetykę necytumumabu, natomiast klirens i objętość dystrybucji wykazały istnienie mniej niż proporcjonalnej dodatniej korelacji z masą ciała. Chociaż wyniki modelowania wskazują, że rozmieszczenie necytumumabu wykazuje statystyczną zależność od masy ciała, przeprowadzone symulacje wskazują, że dawkowanie necytumumabu na podstawie masy ciała nie wpłynie w sposób znaczący na zmienność farmakokinetyki leku. Nie jest konieczne dostosowanie dawki leku w tych podgrupach pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie wyników farmakokinetycznej analizy populacyjnej nie wykazano wpływu wieku na ekspozycję na necytumumab.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących oceny wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę necytumumabu. Na podstawie wyników farmakokinetycznej analizy populacyjnej

nie wykazano wpływu czynności nerek ocenianej na podstawie klirensu kreatyniny na farmakokinetykę necytumumabu.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę necytumumabu. Na podstawie wyników farmakokinetycznej analizy populacyjnej nie wykazano wpływu czynności wątroby (ocenianej na podstawie aktywności aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej i stężenia bilirubiny całkowitej) na farmakokinetykę necytumumabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniu przeprowadzonym u małp, trwającym 26 tygodni, obserwowano zależną od dawki odwracalną toksyczność skórą. Wpływ na skórę był zgodny ze znanym działaniem klasy leków będących inhibitorami EGFR.

Nie przeprowadzono swoistych badań necytumumabu poświęconych ocenie działania rakotwórczego oraz niekorzystnego wpływu na płodność na zwierzętach. Ryzyko wpływu na płodność jest nieznane. U małp, którym podawano necytumumab przez 26 tygodni nie obserwowano niekorzystnego wpływu na męskie i żeńskie narządy rozrodcze.

Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny klasy IgG1 przenikają barierę łożyskową, zatem necytumumab może przenikać z organizmu matki do rozwijającego się płodu. Nie przeprowadzono swoistych badań u zwierząt, poświęconych ocenie wpływu necytumumabu na reprodukcję i rozwój płodu. Na podstawie mechanizmu działania oraz modeli zwierzęcych, w których ekspresja EGFR jest zaburzona, necytumumab może powodować uszkodzenie płodu lub wady rozwojowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian dwuwodny (E331)
Kwas cytrynowy bezwodny (E330)
Sodu chlorek
Glicyna (E640)
Mannitol (E421)
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego Portrazza nie należy podawać z roztworami glukozy ani z nimi mieszać. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

2 lata

Po rozcieńczeniu

Roztwory produktu Portrazza gotowe do podania we wlewie, przygotowane zgodnie z instrukcją, nie zawierają żadnych środków konserwujących o działaniu przeciwdrobnoustrojowym.

Aby ograniczyć możliwość zanieczyszczenia mikrobiologicznego, zaleca się żeby przygotowany do podania roztwór użyć natychmiast. Jeżeli roztwór necytumumabu nie jest podany bezpośrednio po sporządzeniu, musi być przechowywany w temperaturze 2°C do 8°C przez okres nie dłuższy niż 24 godziny lub w temperaturze od 9°C do 25°C do 4 godzin. Chronić przed światłem. Krótkotrwałe narażenie na działanie światła jest dopuszczalne w czasie przygotowywania i podawania produktu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

50 ml roztworu w fiolce (ze szkła typu I) z korkiem z kauczuku chlorobutylowego, aluminiowym uszczelnieniem i wieczkiem z polipropylenu.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do infuzji należy przygotować zgodnie z zasadami aseptyki, aby zapewnić jałowość roztworu.

Każda fiołka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Zawartość fiolki należy sprawdzić w celu wykrycia zanieczyszczeń stałych i zmiany zabarwienia. Przed rozcieńczeniem koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty. W przypadku stwierdzenia obecności zanieczyszczeń stałych lub zmiany barwy roztworu fiolkę należy wyrzucić.

Fiolki zawierają 800 mg necytumumabu w postaci roztworu o stężeniu 16 mg/ml. Jedna fiołka o pojemności 50 ml zawiera pełną dawkę leku. Jako rozcieńczalnika należy używać wyłącznie 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

W celu podania z użyciem gotowych napełnionych pojemników do infuzji

Zachowując zasady aseptyki z gotowego napełnionego pojemnika do infuzji o pojemności 250 ml usunąć 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań i wprowadzić do pojemnika 50 ml necytumumabu, aby ponownie uzyskać końcową objętość roztworu w pojemniku 250 ml. Delikatnie odwrócić pojemnik w celu wymieszania. **NIE WOLNO ZAMRAŻAĆ ANI WSTRZĄSAĆ** roztworu do infuzji. **NIE WOLNO** rozcieńczać produktu innymi płynami ani podawać go w jednym wlewie z innymi roztworami elektrolitów lub produktami leczniczymi.

W celu podania z użyciem pustych pojemników do infuzji

Zachowując zasady aseptyki przenieść do pustego pojemnika 50 ml necytumumabu i dodać 200 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań do pojemnika, aby uzyskać końcową objętość roztworu 250 ml. Delikatnie odwrócić pojemnik w celu wymieszania. **NIE WOLNO ZAMRAŻAĆ ANI WSTRZĄSAĆ** roztworu do infuzji. **NIE WOLNO** rozcieńczać produktu innymi płynami ani podawać go w jednym wlewie z innymi roztworami elektrolitów lub produktami leczniczymi.

Produkt należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej. Należy używać oddzielnej linii infuzyjnej. Na zakończenie wlewu linię należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych. W przypadku stwierdzenia obecności zanieczyszczeń stałych roztwór do infuzji należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki necytumumabu pozostałe w fiolce należy usunąć, ponieważ produkt nie zawiera środków konserwujących o działaniu przeciwdrobnoustrojowym.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1084/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 lutego 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lilly, S.A.
Avda. de la Industria, 30
Alcobendas
Madryt
28108
Hiszpania

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem do obrotu produktu Portrazza (necytumumab) w każdym kraju członkowskim Podmiot Odpowiedzialny musi uzgodnić z właściwymi narodowymi organami treść i format materiałów edukacyjnych, w tym sposób komunikacji, warunki dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu.

Podmiot Odpowiedzialny musi zapewnić, że w każdym kraju członkowskim, w którym produkt Portrazza (necytumumab) jest sprzedawany, wszyscy lekarze (tzn. onkolodzy) są poinformowani o podstawowych zasadach bezpiecznego stosowania necytumumabu. Materiały będą zawierały informacje o ryzyku wystąpienia tętnicznych i żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz zaburzeń krążeniowo-oddechowych.

Główne elementy materiału edukacyjnego dla lekarzy:

- Podkreślenie znaczenia oceny ryzyka przed rozpoczęciem stosowania necytumumabu
- Opis zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym częstość ich występowania w badaniach klinicznych
- Zalecenie, że pacjenci i lekarze powinni być świadomi możliwych objawów przedmiotowych i podmiotowych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Należy poinformować pacjentów o konieczności zwrócenia się o pomoc medyczną, jeżeli wystąpią u nich objawy zakrzepowo-zatorowe, takie jak duszność, ból w klatce piersiowej, obrzęk kończyny górnej lub dolnej.
- Konieczność sumiennej oceny zasadności stosowania necytumumabu u pacjentów ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie lub współistniejącymi czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych
- Informacja dotycząca względnego ryzyka wystąpienia tętnicznych (ATE) i żylnych (VTE) zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z VTE lub ATE w wywiadzie.
- Zalecenie, że nie należy stosować necytumumabu u pacjentów, u których stwierdzono kilka czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, o ile spodziewane korzyści nie przewyższają potencjalnego ryzyka.
- Konieczność rozważenia stosowania profilaktyki przeciwzakrzepowej po dokładnej ocenie czynników ryzyka występujących u pacjenta
- U pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie VTE lub ATE, po dokładnej analizie stosunku korzyści do ryzyka, należy rozważyć zaprzestanie leczenia necytumumabem
- Opis zaburzeń krążeniowo-oddechowych, w tym częstość ich występowania w badaniach klinicznych
- Informacja, że stopień zwiększenia ryzyka zatrzymania krążenia i oddychania lub nagłego zgonu u pacjentów z chorobą naczyń wieńcowych, zastoinową niewydolnością serca lub zaburzeniami rytmu serca w wywiadzie, w stosunku do osób, u których choroby te nie współistnieją, jest nieznan.
- Zalecenia dla personelu medycznego, aby zapoznać się ze materiałami edukacyjnymi w powiązaniu z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Zestaw materiałów edukacyjnych dla lekarza powinien zawierać również:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Ulotkę dla pacjenta

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Portrazza 800 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
necytumumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka o pojemności 50 ml zawiera 800 mg necytumumabu (16 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu cytrynian dwuwodny, kwas cytrynowy bezwodny, sodu chlorek, glicyna, mannitol, polisorbit 80 i woda do wstrzykiwań. Szczegółowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
800 mg/ 50 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu roztworu.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie wstrząsać.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA

EU/1/15/1084/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Portrazza 800 mg jałowy koncentrat
necytumumab
Do stosowania dożylnego po rozcieńczeniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

800 mg/50 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Portrazza 800 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji necytumumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki zanim ten lek podany zostanie pacjentowi, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Portrazza i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne zanim lek Portrazza zostanie podany
3. Jak lek Portrazza jest podawany
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Portrazza
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Portrazza i w jakim celu się go stosuje

Portrazza zawiera jako substancję czynną necytumumab, który należy do grupy substancji nazywanych przeciwciałami monoklonalnymi.

Necytumumab w sposób specyficzny rozpoznaje i wiąże się z białkiem na powierzchni niektórych komórek nowotworowych. Białko to określane jest jako receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Inne białka organizmu (nazywane czynnikami wzrostu) mogą łączyć się z EGFR i pobudzać komórki nowotworowe do rozrostu i podziału. Necytumumab utrudnia innym białkom wiązanie się z EGFR, przez co zapobiega rozrostowi i namnażaniu się komórek nowotworowych.

Portrazza w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, stosowana jest w leczeniu dorosłych osób chorych na szczególny rodzaj nowotworu płuca w stopniu zaawansowanym (płaskonabłonkowy niedrobnokomórkowy rak płuca), u których komórki nowotworowe posiadają na powierzchni białko EGFR. Leki przeciwnowotworowe, które stosuje się w skojarzeniu z lekiem Portrazza to gemcytabina i cisplatyna.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Portrazza

Kiedy nie stosować leku Portrazza

- jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja uczuleniowa na necytumumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Jeśli **w trakcie leczenia lub po leczeniu** lekiem **Portrazza** wystąpi którekolwiek z wymienionych niżej zdarzeń (lub w razie wątpliwości), należy **natychmiast** powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce:

- **Zakrzepy krwi w naczyniach tętniczych lub żylnych**
Lek Portrazza może powodować powstawanie zakrzepów krwi w tętnicach lub żyłach. Do objawów klinicznych można zaliczyć obrzęk, ból i tkliwość kończyny, problemy z oddychaniem, ból w klatce piersiowej lub zaburzenia rytmu serca i uczucie dyskomfortu. Lekarz omówi z pacjentem potrzebę zastosowania środków zapobiegawczych. Objawy powstania zakrzepów krwi, patrz punkt 4.
- **Zaburzenia krążeniowo-oddechowe**
Zaburzenia krążeniowo-oddechowe oraz przypadki zgonów o niewyjaśnionej przyczynie obserwowano u pacjentów otrzymujących lek Portrazza w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatiną oraz u pacjentów leczonych wyłącznie gemcytabiną i cisplatiną. Przyczyny tych zgonów i ich związek z leczeniem nie zawsze był znany. Portrazza może zwiększać to ryzyko. Lekarz omówi to ryzyko z pacjentem.
- **Reakcja na wlew**
Podczas stosowania leku Portrazza mogą wystąpić reakcje związane z wlewem. Mogą to być reakcje alergiczne. Lekarz omówi z pacjentem potrzebę zastosowania środków zapobiegawczych lub wcześniejszego zastosowania odpowiednich leków. Podczas podawania wlewu lekarz lub pielęgniarka będą sprawdzać, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane. Jeśli wystąpi ciężka reakcja na wlew, lekarz prowadzący może zdecydować o dostosowaniu dawki leku Portrazza lub przerwaniu leczenia. Szczegółowe informacje dotyczące reakcji na wlew, które mogą wystąpić w trakcie lub po podaniu leku, podano w punkcie 4.
- **Reakcje skórne**
Lek Portrazza może wywoływać działania niepożądane obejmujące skórę. Lekarz omówi z pacjentem potrzebę zastosowania środków zapobiegawczych lub wcześniejszego zastosowania odpowiednich leków. Jeśli wystąpi ciężka reakcja skórna, lekarz prowadzący może zdecydować o dostosowaniu dawki leku Portrazza lub o przerwaniu leczenia. Szczegółowe informacje na temat reakcji skórnych podano w punkcie 4.
- **Stężenie magnezu, wapnia, potasu i fosforanów we krwi**
Okresowo w trakcie leczenia lekarz będzie kontrolował we krwi pacjenta stężenia kilku substancji, takich jak magnez, wapń, potas i fosforany. Jeśli ich stężenia będą zbyt małe, lekarz może zalecić stosowanie odpowiednich suplementów.
- **Zakażenia**
Jeżeli przed rozpoczęciem leczenia u pacjenta występują objawy zakażenia, należy poinformować o tym lekarza prowadzącego.

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować leku Portrazza u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma informacji dotyczących działania leku w tej grupie wiekowej.

Portrazza a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków dostępnych bez recepty i leków ziołowych.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, bądź przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poinformować o tym lekarza przed rozpoczęciem leczenia.

Należy unikać zajścia w ciążę podczas stosowania leku Portrazza i przez co najmniej 3 miesiące od daty otrzymania ostatniej dawki, ponieważ ten lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Należy zapytać lekarza o najlepsze metody antykoncepcji.

Nie należy karmić piersią dziecka w czasie stosowania leku Portrazza i co najmniej przez 4 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki leku, ponieważ ten lek może negatywnie wpływać na wzrost i rozwój dziecka.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jeżeli wystąpią objawy, które mogą zaburzać koncentrację lub zdolność reakcji, nie należy prowadzić pojazdów i obsługiwać maszyn do czasu ustąpienia tych objawów.

Portrazza zawiera sód

Ten lek zawiera 76 mg sodu w dawce. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

3. Jak stosować lek Portrazza

Lekarz doświadczony w stosowaniu leków przeciwnowotworowych będzie nadzorował terapię lekiem Portrazza.

Premedykacja

Przed podaniem leku Portrazza, pacjent może otrzymać leki, które ograniczą ryzyko wystąpienia reakcji związanych z wlewem lub reakcji skórnych.

Dawkowanie i częstość podawania

Zalecana dawka leku Portrazza to 800 mg podawane w dniu 1. i 8. każdego cyklu leczenia trwającego 3 tygodnie. Lek Portrazza jest podawany razem z gemcytabiną i cisplatyną przez okres maksymalnie do 6 cykli, a następnie stosowany jest jako jedyny lek. Liczba infuzji jakie otrzyma pacjent będzie zależała od odpowiedzi pacjenta na leczenie lekiem Portrazza i czasu trwania tej odpowiedzi. Lekarz omówi tę kwestię z pacjentem.

Ten lek podawany jest we wlewie dożylnym (do żyły) przez kroplówkę. Podanie leku przez kroplówkę trwa około 60 minut.

Szczegółowe zalecenia przeznaczone dla lekarza lub pielęgniarki dotyczące sposobu przygotowania wlewu leku Portrazza zawarte są na końcu ulotki (patrz: „Instrukcja przygotowania leku”).

Modyfikacja dawki

Podczas każdego wlewu, lekarz lub pielęgniarka będą sprawdzać, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane. W przypadku wystąpienia u pacjenta reakcji na wlew podczas podania leku, wydłużony zostanie czas trwania tego wlewu i wszystkich kolejnych wlewów. Czas trwania wlewu nie powinien przekraczać 2 godzin. Patrz również punkt 2: „Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ważne działania niepożądane, jakie mogą wystąpić po podaniu leku Portrazza, to reakcje skórne i zakrzepy krwi w naczyniach żylnych.

Należy natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpi którekolwiek z wymienionych niżej działań niepożądanych:

Zakrzepy krwi w naczyniach żylnych

Zakrzepy krwi w naczyniach żylnych mogą wystąpić u około 8 na 100 pacjentów. U około 4 na 100 pacjentów te działania niepożądane mogą mieć ciężkie nasilenie. Mogą one spowodować niedrożność naczyń krwionośnych kończyn dolnych. Do objawów niedrożności naczyń można

zaliczyć obrzęk, ból i tkliwość kończyny. Zakrzepy krwi mogą powodować zator w naczyniach płucnych. Do objawów zatoru można zaliczyć problemy z oddychaniem, ból w klatce piersiowej lub zaburzenia rytmu serca i uczucie dyskomfortu.

Reakcje skórne

Reakcje skórne mogą wystąpić u około 80 na 100 pacjentów otrzymujących lek Portrazza i mają zazwyczaj łagodne lub umiarkowane nasilenie. U około 5 na 100 pacjentów reakcje skórne mogą mieć ciężkie nasilenie. Do objawów ciężkich reakcji skórnych można zaliczyć trądzikopodobne zmiany skórne i wysypkę. Wysypka na skórze często przypomina zmiany trądzikowe i obejmuje twarz, górną część klatki piersiowej i pleców, jednakże może zajmować dowolną część ciała. Większość z tych działań niepożądanych zazwyczaj ustępuje z czasem, po zakończeniu stosowania leku Portrazza.

Inne działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

- swędzenie; suchość skóry; złuszczenie naskórka; zaburzenia paznokci (reakcje skórne)
- wymioty
- gorączka lub wysoka temperatura ciała
- zmniejszenie masy ciała
- owrzodzenia ust i opryszczka (zapalenie jamy ustnej)

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie więcej niż u 1 na 10 osób):

- ból głowy
- odkrztuszanie krwią (krwioplucie)
- krwawienie z nosa
- zaburzenia smaku; metaliczny posmak (dysgeusia)
- zapalenia oka (zapalenie spojówek)
- zakrzepy krwi w tętnicach
- zakażenie układu moczowego (pęcherza i (lub) nerek)
- ból w czasie oddawania moczu (dyzuria)
- trudności w przełykaniu (dysfagia)
- kurcze mięśni
- zapalenie żył w nodze
- reakcje uczuleniowe
- ból w jamie ustnej i ból gardła.

Portrazza może spowodować zmianę wyników badań krwi. Mogą one dotyczyć małego stężenia magnezu, wapnia, potasu lub fosforanów we krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Portrazza

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie fiolki po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Roztwór do wlewu: po rozcieńczeniu i przygotowaniu, lek należy natychmiast użyć. Jeżeli roztwór nie jest podany bezpośrednio po sporządzeniu, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Zwykle lek nie powinien być przechowywany dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C lub do 4 godzin w temperaturze od 9°C do 25°C. Nie wolno zamrażać roztworu do infuzji ani wstrząsać nim. Nie wolno podawać roztworu w przypadku zauważenia jakichkolwiek zanieczyszczeń stałych lub zmiany zabarwienia.

Lek jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Portrazza

- Substancją czynną leku jest necytumumab. Każdy mililitr koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera 16 mg necytumumabu
Każda fiołka o pojemności 50 ml zawiera 800 mg necytumumabu.
- Pozostałe składniki leku to: sodu cytrynian dwuwodny (E331), kwas cytrynowy bezwodny (E330), sodu chlorek (patrz punkt 2 „Lek Portrazza zawiera sól”), glicyna (E640), mannitol (E421), polisorbat 80 (E433) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Portrazza i co zawiera opakowanie

Portrazza 800 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy) jest przezroczystym lub lekko opalizującym, bezbarwnym lub jasnożółtym roztworem zamkniętym w szklanej fiołce z gumowym korkiem.

Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających:

- 1 fiołkę o pojemności 50 ml

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Lilly S.A., Avda de la Industria, 30, Alcobendas, 28108 Madryt, Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

Eli Lilly Danmark A/S

Malta

Charles de Giorgio Ltd.

Tlf: +45 45 26 60 00

Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6 817 280

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Sverige

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

Latvija

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

United Kingdom

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{miesiąc RRRR}>

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>

Instrukcja przygotowania leku
Portrazza 800 mg
koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
necytumumab

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Roztwór do infuzji należy przygotować zgodnie z zasadami aseptyki, aby zapewnić jałowość sporządzonego roztworu.

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Zawartość fiolki należy sprawdzić w celu wykrycia zanieczyszczeń stałych i zmiany zabarwienia. Przed rozcieńczeniem koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny lub jasnożółty. W przypadku stwierdzenia obecności zanieczyszczeń stałych lub zmiany barwy roztworu fiolkę należy wyrzucić.

Fiolki zawierają 800 mg necytumumabu w postaci roztworu o stężeniu 16 mg/ml. Jedna fiolka o pojemności 50 ml zawiera pełną dawkę leku. Jako rozcieńczalnika należy używać wyłącznie 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań.

W celu podania z użyciem gotowych napełnionych pojemników do infuzji

Zachowując zasady aseptyki z gotowego napełnionego pojemnika do infuzji o pojemności 250 ml usunąć 50 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań i wprowadzić do pojemnika 50 ml necytumumabu, aby ponownie uzyskać końcową objętość roztworu w pojemniku 250 ml. Delikatnie odwrócić pojemnik w celu wymieszania. NIE WOLNO ZAMRAŻAĆ ANI WSTRZĄSAĆ roztworu do infuzji. NIE WOLNO rozcieńczać produktu innymi płynami ani podawać go w jednym wlewie z innymi roztworami elektrolitów lub produktami leczniczymi.

W celu podania z użyciem pustych pojemników do infuzji

Zachowując zasady aseptyki przenieść do pustego pojemnika 50 ml necytumumabu i dodać 200 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań do pojemnika, aby uzyskać końcową objętość roztworu 250 ml. Delikatnie odwrócić pojemnik w celu wymieszania. NIE WOLNO ZAMRAŻAĆ ANI WSTRZĄSAĆ roztworu do infuzji. NIE WOLNO rozcieńczać produktu innymi płynami ani podawać go w jednym wlewie z innymi roztworami elektrolitów lub produktami leczniczymi.

Produkt należy podawać za pomocą pompy infuzyjnej. Należy używać oddzielnej linii infuzyjnej. Na zakończenie wlewu linię należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań.

Przed pozajelitowym podaniem produktu leczniczego roztwór należy ocenić wzrokowo w celu wykrycia ewentualnych cząstek stałych. W przypadku stwierdzenia obecności zanieczyszczeń stałych roztwór do infuzji należy usunąć.

Wszelkie niewykorzystane resztki necytumumabu pozostałe w fiolce należy usunąć, ponieważ produkt nie zawiera środków konserwujących o działaniu przeciwdrobnoustrojowym.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.