

Lijek koji više nije odobren

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Portrazza 800 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica od 50 ml sadrži 800 mg necitumumaba.
Jedan ml koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 16 mg necitumumaba.
Koncentrat se prije primjene mora razrijediti (vidjeti dio 6.6).

Necitumumab je humano IgG1 monoklonsko protutijelo proizvedeno u mišjim (NS0) stanicama tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica od 50 ml sadrži približno 76 mg natrija.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra do blago opalescentna i bezbojna do blijedo žuta otopina, pH vrijednosti 6,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Portrazza je u kombinaciji s kemoterapijom gemcitabinom i cisplatinom indicirana za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim planocelularnim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) koji eksprimira receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), koji prethodno nisu primili kemoterapiju za tu bolest.

4.2 Doziranje i način primjene

Necitumumab se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika koji je kvalificiran za primjenu kemoterapije za liječenje raka.

Tijekom infuzija necitumumaba na raspolaganju trebaju biti odgovarajući medicinski resursi za liječenje teških reakcija na infuziju. Mora se osigurati dostupnost opreme za oživljavanje.

Doziranje

Portrazza se primjenjuje kao dodatak kemoterapiji utemeljenoj na gemcitabinu i cisplatinu tijekom najviše 6 ciklusa liječenja, nakon čega se u bolesnika kojima bolest nije progredirala Portrazza primjenjuje kao monoterapija do progresije bolesti ili nastupa neprihvatljive toksičnosti.

Preporučena doza lijeka Portrazza je 800 mg (doza neovisna o tjelesnoj težini), a primjenjuje se intravenskom infuzijom tijekom 60 minuta 1. i 8. dana svakog 3-tjednog ciklusa. Ako je indicirana smanjena brzina infuzije, infuzija ne smije trajati dulje od 2 sata.

Bolesnike je potrebno nadzirati tijekom infuzije zbog moguće pojave znakova reakcija na infuziju (vidjeti dio 4.4).

Premedikacija

U bolesnika koji su tijekom prethodne primjene lijeka Portrazza doživjeli reakciju preosjetljivosti ili reakciju na infuziju 1. ili 2. stupnja, preporučuje se premedikacija kortikosteroidom i antipiretikom te antihistaminikom.

Prije svake infuzije necitumumaba mora se razmotriti premedikacija zbog mogućih kožnih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doziranja

Preporuke za zbrinjavanje reakcija na infuziju i kožnih reakcija navedene su u Tablicama 1 i 2.

Reakcije preosjetljivosti/reakcije na infuziju

Tablica 1 – Preporuke za zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti/reakcija na infuziju

Stupanj toksičnosti ^a	Preporuke za zbrinjavanje (svi događaji)
1. stupanj	• Smanjiti brzinu infuzije za 50% tijekom preostalog trajanja infuzije.^b • Nadzirati bolesnika zbog mogućeg pogoršanja stanja. • Za daljnje infuzije vidjeti odlomak o premedikaciji.
2. stupanj	• Zaustaviti infuziju; kada se reakcija ublaži do ≤ 1. stupnja, nastaviti infuziju upola (50%) manjom brzinom.^b • Nadzirati bolesnika zbog mogućeg pogoršanja stanja. • Za daljnje infuzije vidjeti odlomak o premedikaciji.
3. – 4. stupanj	• Odmah i trajno prekinuti liječenje necitumumabom.

^aStupanj prema verziji 3.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE)

^bKada se brzina infuzije smanji zbog reakcije preosjetljivosti/reakcije na infuziju 1. ili 2. stupnja, preporučuje se i sve sljedeće infuzije primjenjivati tom smanjenom brzinom. Infuzija ne smije trajati dulje od 2 sata.

Tablica 2 – Preporuke za zbrinjavanje kožnih reakcija

Stupanj toksičnosti ^a	Preporuke za zbrinjavanje (svi događaji)
1. i 2. stupanj	Nije potrebno prilagođavati dozu
3. stupanj	- Privremeno odgoditi primjenu – za najviše 6 tjedana počevši od 1. dana posljednjeg ciklusa liječenja – dok se simptomi ne ublaže do ≤ 2. stupnja. Trajno prekinuti liječenje ako se simptomi ne ublaže do ≤ 2. stupnja nakon odgode liječenja za 2 uzastopna ciklusa (6 tjedana). - Nakon poboljšanja do ≤ 2. stupnja, nastaviti liječenje dozom smanjenom na 400 mg. Ako se simptomi pogoršaju uz dozu od 400 mg, trajno prekinuti liječenje. - Ako se simptomi ne pogoršaju uz primjenu doze od 400 mg tijekom najmanje 1 ciklusa liječenja, ona se može povećati na 600 mg. Ako se simptomi pogoršaju uz primjenu doze od 600 mg, privremeno odgoditi primjenu – za najviše 6 tjedana počevši od 1. dana posljednjeg ciklusa liječenja – dok se simptomi ne ublaže do ≤ 2. stupnja. Nakon poboljšanja do ≤ 2. stupnja, nastaviti liječenje dozom smanjenom na 400 mg. - Ako se simptomi ne pogoršaju uz primjenu doze od 600 mg tijekom još jednog ciklusa liječenja, ona se može povećati na 800 mg. - Trajno prekinuti primjenu ako bolesnik razvije kožnu induraciju/fibrozu 3. stupnja.
4. stupanj	Odmah i trajno prekinuti liječenje necitumumabom.

^aStupanj prema verziji 3.0 NCI-CTCAE kriterija.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene necitumumaba u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju raka pluća nemalih stanica.

Starije osobe

Nisu potrebna druga smanjenja doze osim onih preporučenih za sve bolesnike (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Nema podataka o primjeni necitumumaba u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Ne preporučuje se smanjenje doze.

Oštećenje funkcije jetre

Nema podataka o primjeni necitumumaba u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Ne preporučuje se smanjenje doze.

Način primjene

Portrazza je namijenjena samo za intravensku primjenu. Primjenjuje se u obliku intravenske infuzije tijekom približno 60 minuta uz pomoć infuzijske pumpe. Portrazza se ne smije primijeniti bolusnom ni brzom intravenskom injekcijom. U slučaju prethodne reakcije preosjetljivosti ili reakcije na infuziju, treba se pridržavati preporuka za zbrinjavanje reakcija preosjetljivosti/reakcija na infuziju navedenih u Tablici 1.

Kao sredstvo za razrjeđivanje smije se koristiti samo otopina natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%). Infuzije lijeka Portrazza ne smiju se primjenjivati ni miješati s otopinama glukoze. Za uputu o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Bolesnici koji u anamnezi imaju tešku ili po život opasnu preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Tromboembolijski događaji

Kod primjene necitumumaba u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom prijavljeni su venski tromboembolijski (VT) događaji i arterijski tromboembolijski (AT) događaji, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom (vidjeti i dio 4.8).

Primjenu necitumumaba potrebno je pažljivo razmotriti u bolesnika koji u anamnezi imaju tromboembolijske događaje (poput plućne embolije, duboke venske tromboze, infarkta miokarda, moždanog udara) ili otprije postojeće faktore rizika za tromboembolijske događaje (poput starije dobi, dugotrajnih razdoblja imobilizacije, teške hipovolemije te stečenih ili nasljednih trombofilijских poremećaja). Relativan rizik od VT ili AT događaja bio je približno trostruko veći u bolesnika koji su imali prijavljene VT ili AT događaje u anamnezi.

Necitumumab se ne smije primjenjivati bolesnicima s višestrukim faktorima rizika za tromboembolijske događaje, osim ako koristi nadmašuju rizike za bolesnika.

Tromboprofilaksu je potrebno razmotriti nakon pažljive ocjene bolesnikovih faktora rizika (uključujući povećan rizik od ozbiljnog krvarenja u bolesnika s kavitacijom tumora ili u kojih je tumor zahvatio velike središnje krvne žile).

Bolesnici i liječnici moraju biti upoznati sa znakovima i simptomima tromboembolije. Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako se razviju simptomi poput nedostatka zraka, bolova u prsištu te oticanja ruku ili nogu.

Prekid liječenja necitumumabom u bolesnika koji imaju venske ili arterijske tromboembolijske događaje treba razmotriti nakon detaljne ocjene omjera koristi i rizika u pojedinog bolesnika.

U kliničkom ispitivanju kod uznapredovalog neplanocelularnog NSCLC-a, bolesnici u skupini liječenoj necitumumabom plus pemetreksedom i cisplatinom imali su veću stopu ozbiljnih tromboembolijskih događaja (uključujući događaje sa smrtnim ishodom) nego oni u skupini liječenoj samo pemetreksedom i cisplatinom (vidjeti i dio 4.8). U bolesnika s uznapredovalim neplanocelularnim NSCLC-om, dodavanje necitumumaba nije poboljšalo ishod za djelotvornost u odnosu na liječenje samo pemetreksedom i cisplatinom.

Kardiorespiratorni poremećaji

Kod liječenja necitumumabom primijećena je povećana učestalost kardiorespiratornog zastoja ili iznenadne smrti. Kardiorespiratorni zastoj ili iznenadna smrt prijavljeni su u 2,8% (15/538) bolesnika liječenih necitumumabom u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom u odnosu na 0,6% (3/541) bolesnika liječenih samo kemoterapijom. Dvanaest od tih 15 bolesnika umrlo je unutar 30 dana nakon posljednje doze necitumumaba, a imalo je komorbiditetna stanja, uključujući bolest koronarnih arterija (n=3), hipomagnezijemiju (n=4), kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (n=7) i hipertenziju (n=5) u anamnezi. Jedanaest od tih 12 bolesnika umrlo je bez prisustva svjedoka. U pivotalno ispitivanje nisu bili uključeni bolesnici sa značajnom bolešću koronarnih arterija, infarktom miokarda unutar prethodnih 6 mjeseci, nekontroliranom hipertenzijom i nekontroliranim kongestivnim zatajenjem srca. Nije poznat dodatno povećan rizik od kardiopulmonalnog zastoja ili iznenadne smrti u bolesnika koji u anamnezi imaju bolest koronarnih arterija, kongestivno zatajenje srca ili aritmije u odnosu na one koji nemaju ta komorbiditetna stanja.

Reakcije preosjetljivost/reakcije na infuziju

Kod primjene necitumumaba prijavljene su reakcije preosjetljivost/reakcije na infuziju. One su se

obično javljale nakon prve ili druge primjene necitumumaba. Potrebno je nadzirati bolesnike tijekom i nakon infuzije zbog moguće pojave znakova reakcija preosjetljivosti i reakcija na infuziju te osigurati dostupnost opreme za oživljavanje i odgovarajućih medicinskih resursa. U bolesnika koji su tijekom prethodne primjene lijeka Portrazza doživjeli reakciju preosjetljivosti ili reakciju na infuziju 1. ili 2. stupnja, preporučuje se premedikacija kortikosteroidom i antipiretikom te antihistaminikom. Za zbrinjavanje tih reakcija i prilagođavanje doze vidjeti dio 4.2.

Kožne reakcije

Kod primjene necitumumaba prijavljene su kožne reakcije (vidjeti dio 4.8). One su se uglavnom javljale tijekom prvog ciklusa liječenja. Za zbrinjavanje tih reakcija i prilagođavanje doze vidjeti dio 4.2.

Sukladno kliničkoj indikaciji, u zbrinjavanju dermatoloških reakcija moglo bi biti korisno preventivno liječenje kože koje uključuje primjenu sredstava za ovlaživanje kože, kreme za zaštitu od sunca, topikalne steroidne kreme (hidrokortizon u koncentraciji od 1%) i oralnog antibiotika (npr. doksiciklina). Bolesnicima se može savjetovati da sredstvo za ovlaživanje kože, kremu za zaštitu od sunca i topikalnu steroidnu kremu nanesu na lice, šake, stopala, vrat, leđa i prsa.

Odstupanja u vrijednostima elektrolita

Često (81,3%) dolazi do progresivnog pada vrijednosti magnezija u serumu, što može uzrokovati tešku hipomagneziju (18,7%) (vidjeti i dio 4.8). Nakon odgode primjene doze, može se ponovno javiti hipomagnezija istog ili težeg stupnja. U bolesnika treba pažljivo nadzirati serumske vrijednosti elektrolita, uključujući magnezij, kalij i kalcij, prije svake primjene i nakon završetka liječenja necitumumabom, sve dok se vrijednosti ne vrate u normalu. Preporučuje se hitno nadomještanje elektrolita prema potrebi.

Infekcije

U kliničkom ispitivanju faze 2 u kojem se ispitivao necitumumab u kombinaciji s paklitakselom i karboplatinom naspram samo paklitaksela i karboplatina u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim planocelularnim NSCLC-om stadija IV opažena je povećana stopa infekcija ubrzo nakon početka liječenja, koja je dovela do kasnijih infektivnih komplikacija poput pneumonije i/ili sepse. Slično je opaženo i u kliničkom ispitivanju u kojem se ispitivao necitumumab u kombinaciji s pemetreksedom i cisplatinom naspram samo pemetrekseda i cisplatina u prvoj liniji liječenja bolesnika s uznapredovalim neplanocelularnim NSCLC-om.

Potrebno je posvetiti posebnu pozornost bolesnicima s kliničkim dokazima istodobnih infektivnih stanja, uključujući rane znakove aktivne infekcije. Liječenje bilo koje infekcije treba započeti sukladno lokalnim standardima.

Starije osobe

Sveukupno nisu primijećene razlike u djelotvornosti između liječenih skupina u bolesnika starijih od 70 godina. Stoga u bolesnika starijih od 70 godina treba prije početka liječenja temeljito ocijeniti kardiovaskularne komorbiditete, funkcionalni status i vjerojatnu podnošljivost kemoterapije uz dodatak necitumumaba.

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

S obzirom na mehanizam djelovanja i životinjske modele u kojima je ekspresija EGFR-a poremećena, necitumumab može naškoditi plodu ili uzrokovati razvojne anomalije. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja necitumumabom. Potrebno je koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 3 mjeseca nakon posljednje primjene necitumumaba. Preporučuju se kontracepcijske mjere ili apstinencija (vidjeti dio 4.6).

Dijeta s ograničenim unosom natrija

Ovaj lijek sadrži 76 mg natrija po dozi. O tome treba voditi računa u bolesnika koji su na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu primijećene interakcije između lijeka Portrazza i gemcitabina/cisplatina. Istodobna primjena necitumumaba nije utjecala na farmakokinetiku gemcitabina/cisplatina, jednako kao što ni istodobna primjena gemcitabina/cisplatina nije utjecala na farmakokinetiku necitumumaba.

Nisu provedena druga formalna ispitivanja interakcija između necitumumaba i drugih lijekova u ljudi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u žena

Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja necitumumabom te ih treba upozoriti na moguće rizike za trudnoću i plod. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja necitumumabom i do 3 mjeseca nakon posljednje primjene necitumumaba. Preporučuju se kontracepcijske mjere ili apstinencija.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni necitumumaba u trudnica. Nisu provedena ispitivanja učinaka necitumumaba na reprodukciju u životinja. Prema životinjskim modelima, receptor epidermalnog faktora rasta (EGFR) sudjeluje u prenatalnom razvoju i može biti presudan za normalnu organogenezu, proliferaciju i diferencijaciju embrija u razvoju. Portrazza se ne smije primjenjivati u trudnoći niti u žena koje ne koriste učinkovitu kontracepciju, osim u slučajevima kada moguća korist od liječenja opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se necitumumab u majčino mlijeko. Očekuje se da će stupanj izlučivanja u majčino mlijeko i opseg apsorpcije nakon peroralne primjene biti nizak. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja lijekom Portrazza i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze.

Plodnost

Nema podataka o učinku necitumumaba na plodnost u ljudi. Nisu provedena ispitivanja na životinjama radi izravne ocjene učinaka na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nema poznatih učinaka lijeka Portrazza na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnici primijete simptome povezane s liječenjem koji utječu na njihovu sposobnost koncentracije i reagiranja, preporučuje se da ne upravljaju vozilima i da ne rade sa strojevima sve dok se ti učinci ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće ozbiljne nuspojave (≥ 3 . stupnja) primijećene u bolesnika liječenih necitumumabom su kožne reakcije (6,3%) i venski tromboembolijski događaji (4,3%).

Najčešće nuspojave bile su kožne reakcije, venski tromboembolijski događaji i odstupanja u laboratorijskim nalazima (hipomagnezijemija i hipokalcijemija korigirana za albumin).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u bolesnika s planocelularnim rakom pluća nemalih stanica navedene su u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava, učestalosti i stupnju težine. Za određivanje učestalosti korištene su sljedeće kategorije:

vrlo često ($\geq 1/10$)

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
 rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
 vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

U sljedećoj se tablici navode učestalost i težina nuspojava lijeka na temelju rezultata iz ispitivanja SQUIRE – globalnog, multicentričnog, randomiziranog ispitivanja faze 3 s dvije skupine, provedenog u odraslih bolesnika s planocelularnim rakom pluća nemalih stanica koji su bili randomizirani za liječenje necitumumabom u kombinaciji s gemcitabinom/cisplatinom ili za liječenje gemcitabinom/cisplatinom.

Tablica 3. Nuspojave lijeka prijavljene u ≥ 1 % bolesnika liječenih necitumumabom u ispitivanju SQUIRE

Organski sustav	Učestalost	Nuspojava ^a	Portrazza + GC ^b (N=538)		GC (N=541)	
			Svi stupnjevi (%)	≥ 3 . stupanj (%)	Svi stupnjevi (%)	≥ 3 . stupanj (%)
Infekcije i infestacije	često	infekcija mokraćnih putova	4,1	0,2	1,7	0,2
Poremećaji živčanog sustava	često	glavobolja	8,6	0	5,7	0,4
	često	disgeuzija	5,9	0,2	3,3	0
Poremećaji oka	često	konjunktivitis	5,6	0	2,2	0
Krvožilni poremećaji	često	venski tromboembolijski događaji	8,2	4,3	5,4	2,6
	često	arterijski tromboembolijski događaji	4,3	3,0	3,9	2,0
	često	flebitis	1,7	0	0,4	0
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	često	hemoptiza	8,2	0,9	5,0	0,9
	često	epistaksa	7,1	0	3,1	0,2
	često	orofaringaelna bol	1,1	0	0,7	0
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	povraćanje	28,8	2,8	25,0	0,9
	vrlo često	stomatitis	10,4	1,1	6,3	0,6
	često	disfagija	2,2	0,6	2,2	0,2
	često	ulceracija u ustima	1,5	0	0,4	0
Poremećaji kože i	vrlo često	kožne reakcije	77,9	6,3	11,8	0,6

potkožnog tkiva	često	reakcije preosjetljivosti/reakcije na infuziju	1,5	0,4	2,0	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	često	mišićni grčevi	1,7	0	0,6	0
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	dizurija	2,4	0	0,9	0
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	pireksija	12,3	1,1	11,1	0,4
Pretrage	vrlo često	hipomagnezijemija ^c	81,3	18,7	70,2	7,2
	vrlo često	hipokalcijemija korigirana za albumin ^c	33,0	4,2	22,9	2,3
	vrlo često	hipofosfatemija ^c	28,9	6,3	22,7	5,7
	vrlo često	hipokalijemija ^c	23,6	4,4	17,6	3,2
	vrlo često	smanjenje tjelesne težine	12,1	0,6	6,3	0,6

Kratice: GC = samo gemcitabin i cisplatin; Portrazza + GC = necitumumab plus gemcitabin i cisplatin; MedDRA (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) = Medicinski rječnik za regulatorne poslove.

- a Preporučeni pojam prema MedDRA klasifikaciji (verzija 16) .
- b Tablica odražava učestalost nuspojava na lijek tijekom kemoterapijske faze ispitivanja, u kojoj su se Portrazza + GC izravno uspoređivali s GC.
- c Na temelju laboratorijskih pretraga. Uključeni su samo bolesnici za koje su postojali nalazi dobiveni na početku ispitivanja i još najmanje jednom nakon početka ispitivanja.

Opis odabranih nuspojava

Tromboembolijski događaji

Venski tromboembolijski (VT) događaji prijavljeni su u približno 8% bolesnika, a uglavnom su se manifestirali kao plućna embolija i duboka venska tromboza. Teški VT događaji prijavljeni su u približno 4% bolesnika. Incidencija VT događaja sa smrtnim ishodom bila je slična u obje skupine (0,2%).

Arterijski tromboembolijski (AT) događaji prijavljeni su u približno 4% bolesnika, a uglavnom su se manifestirali kao moždani udar i infarkt miokarda. Teški AT događaji prijavljeni su u 3% bolesnika. Incidencija AT događaja sa smrtnim ishodom iznosila je 0,6% u skupini koja je primala ispitivani lijek naspram 0,2% u kontrolnoj skupini (vidjeti i dio 4.4).

U kliničkom ispitivanju kod uznapredovalog neplanocelularnog NSCLC-a, venski tromboembolijski (VT) događaji prijavljeni su u približno 11% bolesnika liječenih necitumumabom u kombinaciji s pemetreksedom i cisplatinom (naspram 8% onih u skupini liječenoj samo pemetreksedom i cisplatinom), a manifestirali su se uglavnom kao plućna embolija i duboka venska tromboza. Teški VT događaji prijavljeni su u približno 6% bolesnika liječenih necitumumabom u kombinaciji s

pemetreksedom i cisplatinom (naspram 4% onih u skupini liječenoj samo pemetreksedom i cisplatinom).

Arterijski tromboembolijski (AT) događaji prijavljeni su u približno 4% bolesnika liječenih necitumumabom u kombinaciji s pemetreksedom i cisplatinom (naspram 6% onih u skupini liječenoj samo pemetreksedom i cisplatinom), a manifestirali su se uglavnom kao moždani udar i infarkt miokarda. Teški AT događaji prijavljeni su u približno 3% bolesnika liječenih necitumumabom u kombinaciji s pemetreksedom i cisplatinom (naspram 4% onih u skupini liječenoj samo pemetreksedom i cisplatinom).

Kožne reakcije

Kožne reakcije prijavljene su u približno 78% bolesnika, a uglavnom su se manifestirale kao akneiformni osip, akneiformni dermatitis, suha koža, pruritus, kožne fisure, paronihija i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije. Teške kožne reakcije prijavljene su u približno 6% bolesnika, dok je 1,7% bolesnika prekinulo liječenje zbog kožnih reakcija. Većina kožnih reakcija razvila se tijekom prvog ciklusa liječenja, a povukla se unutar 17 tjedana nakon nastupa (vidjeti i dio 4.4).

Reakcije na infuziju

Reakcije na infuziju prijavljene su u 1,5% bolesnika, a uglavnom su se manifestirale kao zimica, vrućica ili dispneja. Teške reakcije na infuziju prijavljene su u 0,4% bolesnika. Većina reakcija na infuziju razvila se nakon prve ili druge primjene necitumumaba.

Toksičnost u starijih osoba ili u bolesnika s funkcionalnim ECOG statusom 2

Klinički značajne toksičnosti u starijih osoba i bolesnika s rezultatom za funkcionalni ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) status 2 bile su slične onima primijećenima u cjelokupnoj populaciji bolesnika liječenih necitumumabom plus kemoterapijom koja se sastojala od gemcitabina i cisplatina.

Trihomegalija trepavica

U bolesnika liječenih necitumumabom prijavljeni su izolirani slučajevi trihomegalije 1. stupnja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Ograničeno je iskustvo s predoziranje necitumumabom iz kliničkih ispitivanja. Najveća klinički ispitivana doza necitumumaba u ispitivanju povećanja doze za ljude faze 1 iznosila je 1000 mg jedanput na tjedan ili jedanput svaka dva tjedna. Primijećeni štetni događaji uključivali su glavobolju, povraćanje i mučninu, što je bilo u skladu sa sigurnosnim profilom zabilježenim kod primjene preporučene doze. Nema poznatog protutijeka za predoziranje necitumumabom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC22

Mehanizam djelovanja

Necitumumab je rekombinantno humano IgG1 monoklonsko protutijelo koje se s velikim afinitetom i specifičnošću vezuje za receptor 1 humanog epidermalnog faktora rasta (EGFR) i blokira mjesto vezivanja liganda, čime sprječava aktivaciju potaknutu svim poznatim ligandima te inhibira značajne biološke posljedice *in vitro*. Aktivacija EGFR-a u korelaciji je s progresijom zloćudne bolesti,

indukcijom angiogeneze i inhibicijom apoptoze ili stanične smrti. Uz to, necitumumab inducira internalizaciju i razgradnju EGFR-a *in vitro*. Ispitivanja *in vivo* na ksenotransplantacijskim modelima humanog raka, uključujući karcinom pluća nemalih stanica, dobivenima iz stanične linije pokazuju da necitumumab ostvaruje antitumorsku aktivnost i u monoterapiji i u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom.

Imunogenost

Kao i kod svih terapijskih proteina, postoji mogućnost imunogenosti.

Sveukupno je među bolesnicima liječenima necitumumabom zabilježena niska incidencija i protutijela na lijek nastalih tijekom liječenja i neutralizirajućih protutijela, bez korelacije sa sigurnosnim ishodima u tih bolesnika. Nije postojala povezanost između imunogenosti i reakcija na infuziju ili štetnih događaja koji se se javljali tijekom liječenja.

Klinička djelotvornost

Ispitivanje SQUIRE – globalno, multicentrično, randomizirano ispitivanje lijeka Portrazza s dvije skupine – provedeno je u 1093 bolesnika s planocelularnim NSCLC-om stadija IV (*American Joint Committee on Cancer*, verzija 7), uključujući bolesnike s funkcionalnim ECOG statusom 2, koji prethodno nisu primali terapiju za liječenje raka za metastatsku bolest. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su kao prvu liniju terapije primale lijek Portrazza u dozi od 800 mg plus kemoterapiju koja se sastojala od gemcitabina u dozi od 1250 mg/m² i cisplatina u dozi od 75 mg/m² (Portrazza + GC) ili samo kemoterapiju gemcitabinom i cisplatinom (GC). Portrazza i gemcitabin primjenjivali su se 1. i 8. dana svakog 3-tjednog ciklusa liječenja, dok se cisplatin primjenjivao 1. dana svakog 3-tjednog ciklusa liječenja. Protokol ispitivanja nije zahtijevao premedikaciju uz lijek Portrazza. Preventivno liječenje zbog mogućeg razvoja kožne reakcije nije bilo dopušteno prije početka drugog ciklusa liječenja. Bolesnici su primili najviše šest ciklusa kemoterapije u svakoj skupini; bolesnici u skupini liječenoj lijekom Portrazza + GC kojima bolest nije uznapredovala nastavili su primati lijek Portrazza kao monoterapiju do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili povlačenja pristanka za sudjelovanje u ispitivanju. Glavna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), dok je potporna mjera ishoda za djelotvornost bilo preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS). U bolesnika se svakih šest tjedana provodilo radiografsko ocjenjivanje statusa bolesti, sve dok radiografijom nije dokumentirana njezina progresija.

Demografske i početne značajke bile su ujednačene među skupinama. Medijan dobi iznosio je 62 godine (32 – 86), 83% bolesnika bili su muškarci, 83,5% njih bili su bijelci, a 91% pušači. Funkcionalni ECOG status iznosio je 0 u 31,5% bolesnika, 1 u 59,7% bolesnika te 2 u 9% bolesnika; više od 50% bolesnika imalo je metastatsku bolest na više od 2 sijela. U skupini koja je primala lijek Portrazza + GC, 51% bolesnika je nakon završetka kemoterapije nastavilo liječenje lijekom Portrazza u monoterapiji. Primjena sistemske terapije nakon ispitivanja bila je slična u obje skupine (47,3% u skupini koja je primala lijek Portrazza + GC te 44,7% u skupini koja je primala GC).

Rezultati za djelotvornost prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4. Sažetak podataka o djelotvornosti (populacija koju se namjeravalo liječiti [engl. *intent-to-treat*, ITT])

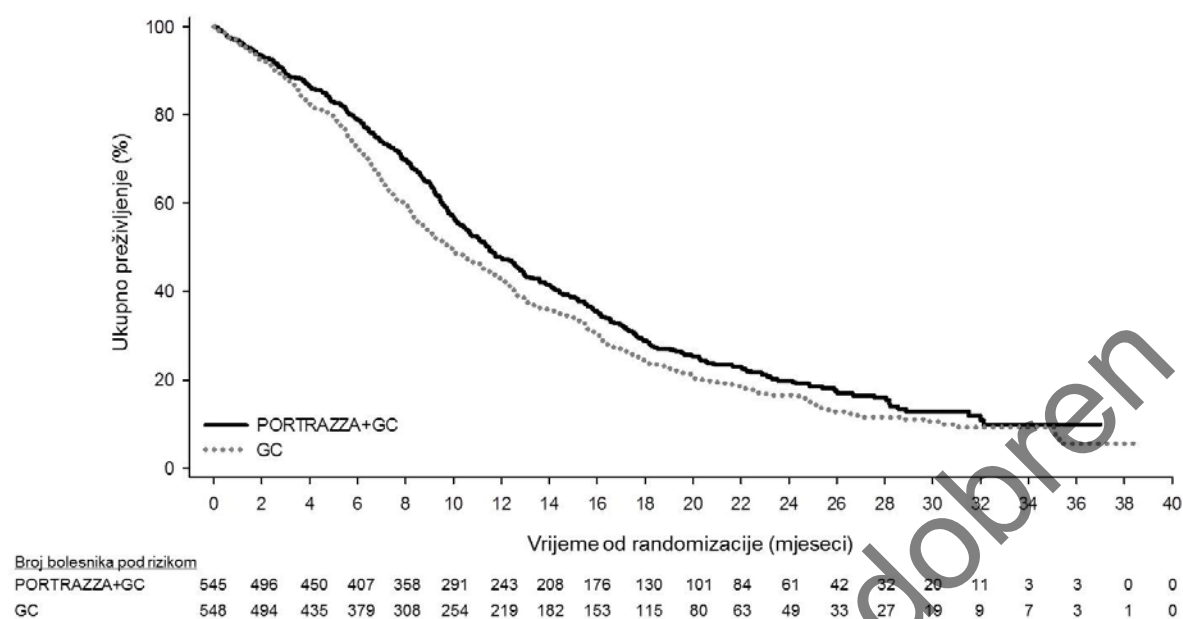
	Skupina koja je primala lijeak Portrazza + GC N=545	Skupina koja je primala GC N=548
Ukupno preživljenje		
Broj događaja (n)	418	442
Medijan – mjeseci (95 % CI) ^a	11,5 (10,4; 12,6)	9,9 (8,9; 11,1)
Omjer hazarda (95 % CI) ^{b, c}	0,84 (0,74; 0,96)	
Dvostrana log-rang p-vrijednost ^c	0,012	
1-godišnja stopa ukupnog preživljenja	47,7	42,8
Preživljenje bez progresije bolesti		
Broj događaja (n)	431	417
Medijan – mjeseci (95 % CI)	5,7 (5,6; 6,0)	5,5 (4,8; 5,6)
Omjer hazarda (95 % CI) ^{b, c}	0,85 (0,74; 0,98)	
Dvostrana log-rang p-vrijednost ^c	0,020	

a Kratice: CI = interval pouzdanosti

b Omjer hazarda izražava se kao omjer između liječene i kontrolne skupine, a procjenjuje se na temelju Coxova modela

c Stratificirano prema randomizacijskim stratumima (funkcionalni ECOG status [0 – 1 naspram 2] i geografskoj regiji [Sjeverna Amerika, Europa i Australija naspram Južne Amerike, Južne Afrike i Indije naspram Istočne Azije])

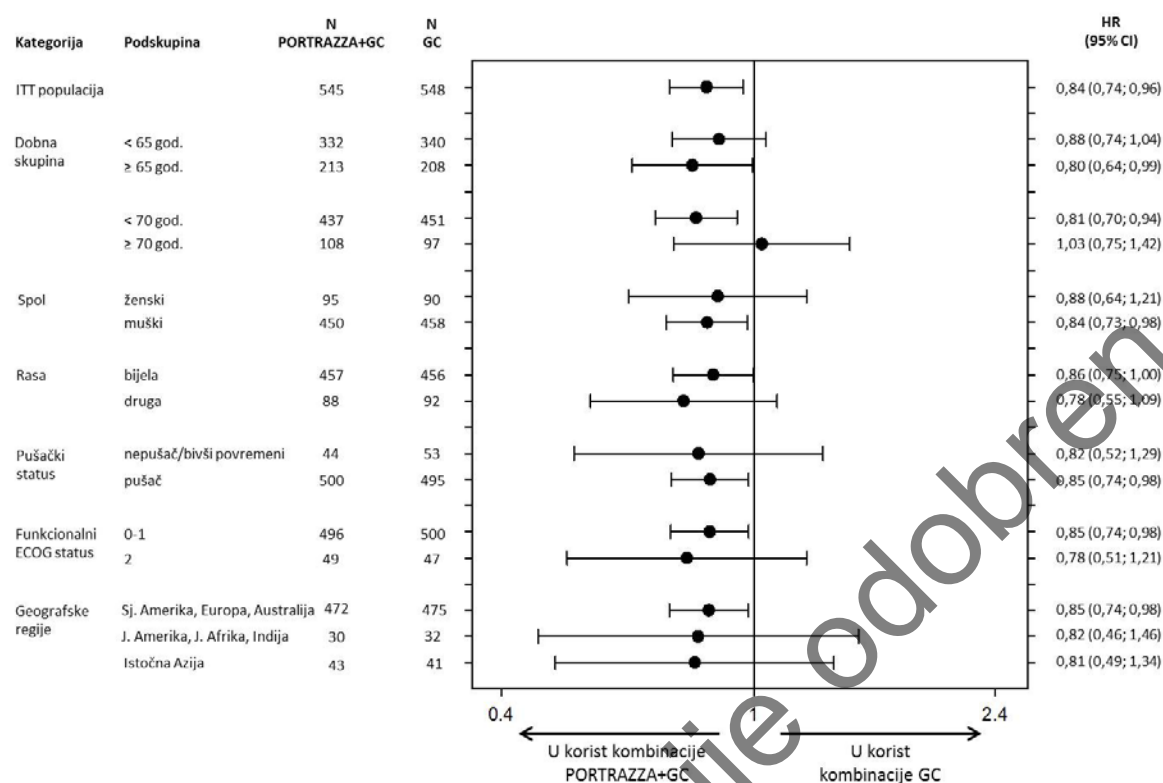
Slika 1 Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (ITT populacija)



Kratice: C = cisplatin; G = gemcitabin.

Primijećeno je poboljšanje u podskupinama za OS i PFS, uključujući unaprijed specificirane stratifikacijske faktore (rezultat za funkcionalni ECOG status [0 – 1 naspram 2] i geografska regija [Sjeverna Amerika, Europa i Australija naspram Južne Amerike, Južne Afrike i Indije naspram Istočne Azije]); omjer hazarda za ukupno preživljenje u bolesnika u dobi od 70 ili više godina iznosio je 1,03 (0,75; 1,42) (vidjeti Sliku 2).

Slika 2 Grafikon raspona pouzdanosti (engl. forest plot) za analizu ukupnog preživljenja po podskupinama (ITT populacija)



Kratice: C = cisplatin; G = gemcitabin; ITT = populacija koju se namjeravalo liječiti

Unaprijed planiranom eksploracijskom analizom, koja je provedena nakon primarne analize, utvrđen je ishod za kliničku djelotvornost prema razini tumorske ekspresije proteina EGFR.

U ITT populaciji su 982 bolesnika (89,8%) zadovoljila kriterije za uključivanje u analizu ekspresije proteina EGFR, koja se provodila imunohistokemijom (engl. *immunohistochemistry*, IHC) uz pomoć dijagnostičkog seta Dako PharmDx Kit. Smatralo se da tumor ekspirira EGFR ako se mogla identificirati najmanje jedna obojena stanica. Velika većina bolesnika (95,2% bolesnika koji su zadovoljili kriterije za uključivanje u analizu; n = 935) imala je uzorke tumora koji su ekspirirali protein EGFR; 4,8% bolesnika (n = 47) nije imalo mjerljivu ekspresiju EGFR proteina. Nije bilo značajnih razlika u raspodjeli demografskih podataka, značajki bolesti ni primjeni sistemske terapije nakon ispitivanja između podskupine bolesnika s mjerljivom ekspresijom EGFR proteina i ITT populacije.

U bolesnika s mjerljivom ekspresijom proteina EGFR (indicirana populacija bolesnika) ukupno preživljenje se statistički značajno poboljšalo u skupini liječenoj lijekom Portrazza + GC u odnosu na skupinu koja je primala GC, uz procijenjeno smanjenje rizika od smrti za 21% (omjer hazarda [HR] = 0,79 [0,69; 0,92]; p = 0,002) i medijan OS-a od 11,7 mjeseci u skupini koja je primala lijek Portrazza + GC te 10,0 mjeseci u skupini koja je primala GC.

Primijećeno je i statistički značajno poboljšanje preživljenja bez progresije bolesti (HR = 0,84 [0,72; 0,97]; p = 0,018), uz medijan PFS-a od 5,7 mjeseci u skupini koja je primala lijek Portrazza + GC te 5,5 mjeseci u skupini koja je primala GC.

U bolesnika s mjerljivom ekspresijom EGFR proteina nije primijećen trend povećanja djelotvornosti s porastom razine ekspresije EGFR-a.

U bolesnika bez mjerljive ekspresije proteina EGFR nije primijećeno produljenje ukupnog preživljenja (omjer hazarda [HR] = 1,52 [0,74; 3,12]) niti preživljenja bez progresije bolesti (omjer hazarda [HR] = 1,33 [0,65; 2,70]).

U kliničkom ispitivanju faze 2 u kojem se ispitivao necitumumab u kombinaciji s paklitakselom i karboplatinom naspram samo paklitaksela i karboplatina (106 naspram 55 bolesnika, randomizacija u omjeru 2:1) u prvoj liniji liječenja bolesnika s metastatskim planocelularnim NSCLC-om stadija IV, opažena je povećana stopa smrti, uključujući smrt zbog infekcije, u skupini liječenoj necitumumabom plus paklitakselom/karboplatinom tijekom prva 4 mjeseca (vidjeti i dio 4.4), s kasnijim trendom prema poboljšanom preživljenju nakon 4 mjeseca. Omjer hazarda [HR] za ukupno preživljenje bio je 0,83 [0,55; 1,52].

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Portrazza u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak pluća nemalih stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon režima primjene necitumumaba u dozi od 800 mg 1. i 8. dana 21-dnevnog rasporeda, geometrijska srednja vrijednost C_{min} necitumumaba u serumu bolesnika s planocelularnim NSCLC-om nakon pet ciklusa liječenja u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom iznosila je 98,5 µg/ml (koeficijent varijacije [CV]: 80%).

Apsorpcija

Portrazza se primjenjuje u obliku intravenske infuzije. Nisu provedena ispitivanja drugih putova primjene.

Distribucija

Distribucija lijeka Portrazza slijedi pad u dvije faze. Na temelju populacijskog farmakokinetičkog pristupa, srednji volumen distribucije necitumumaba u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 6,97 l (CV: 31%).

Eliminacija

Necitumumab pokazuje klirens ovisan o koncentraciji. Srednja vrijednost ukupnog sistemskog klirensa u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene doze od 800 mg 1. i 8. dana 21-dnevnog ciklusa iznosio je 0,014 l/h (CV: 39%). To odgovara poluvijeku od približno 14 dana. Predviđeno vrijeme do postizanja stanja dinamičke ravnoteže iznosilo je približno 70 dana.

Posebne populacije

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da dob, spol i rasa ne utječu na farmakokinetiku necitumumaba, dok su klirens i volumen distribucije bili u manje nego proporcionalnoj pozitivnoj korelaciji s tjelesnom težinom. Iako rezultati modeliranja ukazuju na to da je dispozicija necitumumaba statistički ovisila o tjelesnoj težini, simulacije su pokazale da doziranje na temelju tjelesne težine neće značajno smanjiti farmakokinetičku varijabilnost. Nije potrebno prilagođavati dozu u tim potpopulacijama.

Starije osobe

Rezultati populacijske farmakokinetičke analize pokazali su da dob nije utjecala na izloženost necitumumabu.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena formalna ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku necitumumaba. Rezultati populacijske farmakokinetičke analize pokazali su da bubrežna funkcija ocijenjena na temelju klirensa kreatinina (CrCl) nije utjecala na farmakokinetiku necitumumaba.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena formalna ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku necitumumaba. Rezultati populacijske farmakokinetičke analize pokazali su da

jetreni status (ocijenjen na temelju vrijednosti alanin aminotransferaze, aspartat transaminaze i ukupnog bilirubina) nije značajno utjecao na farmakokinetiku necitumumaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U 26-tjednom ispitivanju na majmunima primijećena je reverzibilna toksičnost za kožu ovisna o dozi. Učinci na kožu bili su u skladu s poznatim učincima skupine inhibitora EGFR-a.

Nisu provedena specifična ispitivanja kancerogenosti necitumumaba na životinjama, kao ni njegova potencijala da štetno utječe na plodnost. Nije poznat rizik od štetnih učinaka na plodnost. Međutim, u majmuna koji su primali necitumumab tijekom 26 tjedana nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivne organe mužjaka ni ženki.

Poznato je da humani IgG1 prolazi kroz placentu; dakle, može doći do prijenosa necitumumaba s majke na plod u razvoju. Nisu provedena specifična ispitivanja na životinjama kojima bi se ocijenio učinak necitumumaba na reprodukciju i razvoj ploda; međutim, s obzirom na mehanizam djelovanja i životinjske modele u kojima je ekspresija EGFR-a poremećena, necitumumab bi mogao uzrokovati oštećenje ploda ili razvojne anomalije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev citrat, dihidrat (E331)
citratna kiselina, bezvodna (E330)
natrijev klorid
glicin (E640)
manitol (E421)
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Infuzije lijeka Portrazza ne smiju se primjenjivati ni miješati s otopinama glukoze. Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica
2 godine.

Nakon razrjeđivanja

Kada se pripreme prema uputama, infuzijske otopine lijeka Portrazza ne sadrže antimikrobne konzervanse.

Preporučuje se pripremljenu otopinu primijeniti odmah, kako bi se minimizirao rizik od mikrobnog onečišćenja. Ako se ne primijeni odmah, pripremljena otopina necitumumaba mora se čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C tijekom najviše 24 sata ili na temperaturi od 9°C do 25°C tijekom najviše 4 sata. Lijek čuvati zaštićen od svjetlosti. Prihvatljivo je kratkotrajno izlaganje sobnoj svjetlosti tijekom pripreme i primjene lijeka.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).
Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

50 ml otopine u bočici (staklo tipa I) s čepom od klorbutilnog elastomera, aluminijskim prstenom i polipropilenskim zatvaračem.

Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Pripremite otopinu za infuziju aseptičnom tehnikom kako biste osigurali sterilnost pripremljene otopine.

Jedna je bočica namijenjena samo za jednokratnu uporabu. Pregledajte sadržaj bočica kako biste se uvjerali da ne sadrži čestice i da nije promijenio boju. Koncentrat za otopinu za infuziju mora prije razrjeđivanja biti bistar do blago opalescentan te bezbojan do blijedo žut. Ako primijetite čestice ili promjenu boje, bacite bočicu.

Bočice sadrže 800 mg necitumumaba u obliku otopine koncentracije 16 mg/ml; jedna bočica od 50 ml sadrži cijelu dozu lijeka. Kao sredstvo za razrjeđivanje smije se koristiti samo otopina natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9 %).

Za primjenu uz pomoć napunjenih spremnika za intravensku infuziju

Aseptičnom tehnikom izvadite 50 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) iz napunjenog spremnika volumena 250 ml i zatim prebacite 50 ml necitumumaba u spremnik kako biste konačan volumen u njemu vratili na 250 ml. Nježno preokrenite spremnik da biste promiješali lijek. Otopina za infuziju NE SMIJE SE ZAMRZAVATI NI TRESTI. NE SMIJETE je razrjeđivati s drugim otopinama niti infundirati istodobno s drugim elektrolitima ili lijekovima.

Za primjenu uz pomoć praznih spremnika za intravensku infuziju

Aseptičnom metodom prebacite 50 ml necitumumaba u prazan spremnik za intravensku infuziju i dodajte 200 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u spremnik da biste dobili ukupan volumen od 250 ml. Nježno preokrenite spremnik da biste promiješali lijek. Otopina za infuziju NE SMIJE SE ZAMRZAVATI NI TRESTI. NE SMIJETE je razrjeđivati s drugim otopinama niti infundirati istodobno s drugim elektrolitima ili lijekovima.

Primijenite infuzijskom pumpom. Za infuziju se mora upotrijebiti zasebna infuzijska linija, koja se po završetku infuzije mora isprati otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdila moguća prisutnost čestica. Ako primijetite čestice, bacite otopinu za infuziju.

Bacite sav neupotrijebljen necitumumab preostao u bočici jer lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1084/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. veljače 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

ImClone Systems LLC
33 ImClone Drive
Branchburg
New Jersey
NJ 08876
Sjedinjene Američke Države

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka Portrazza (necitumumab) na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskog materijala, uključujući medije komunikacije, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Nositelj odobrenja mora osigurati da u svakoj državi članici u kojoj se Portrazza (necitumumab) nalazi na tržištu svi liječnici (tj. onkolozi) budu obaviješteni o ključnim uvjetima za sigurnu primjenu necitumumaba. Materijali će govoriti o rizicima od arterijskih / venskih tromboembolijskih događaja i kardiorespiratornih poremećaja.

Ključni elementi edukacijskog materijala za liječnike:

- o Važnost procjene rizika prije započinjanja liječenja necitumumabom
- o Opis tromboembolijskih događaja, uključujući stope incidencije u kliničkim ispitivanjima
- o Preporuku da bolesnici i liječnici moraju biti svjesni znakova i simptoma tromboembolije. Bolesnike treba uputiti da zatraže liječničku skrb ako se razviju simptomi tromboembolije poput nedostatka zraka, bolova u prsištu, oticanja ruku ili nogu.
- o Potrebu za pomnim razmatranjem primjene necitumumaba u bolesnika koji u anamnezi imaju tromboembolijske događaje ili postojeće faktore rizika za tromboembolijske događaje.
- o Informaciju o relativnom riziku od VT ili AT događaja u bolesnika s anamnezom VT ili AT događaja
- o Preporuku da se necitumumab ne smije primjenjivati bolesnicima s višestrukim faktorima rizika za tromboembolijske događaje, osim ako koristi od liječenja nadmašuju rizike za bolesnika
- o Potrebu da se razmotri tromboprofilaksa nakon pažljive ocjene bolesnikovih faktora rizika
- o Potrebno je razmotriti prekid liječenja necitumumabom u bolesnika u kojih nastupi VT ili AT događaj nakon detaljne procjene omjera koristi i rizika u pojedinog bolesnika.
- o Opis kardiorespiratornih poremećaja, uključujući stope incidencije u kliničkim ispitivanjima
- o Informaciju o tome da nije poznat dodatno povećan rizik od kardiopulmonalnog zastoja ili iznenadne smrti u bolesnika koji u anamnezi imaju bolest koronarnih arterija, kongestivno zatajenje srca ili aritmije u odnosu na one koji nemaju ta komorbiditetna stanja
- o Naputak zdravstvenim radnicima da te materijale čitaju zajedno sa Sažetkom opisa svojstava lijeka.

Paket edukacijskih materijala za liječnike mora sadržavati i sljedeće:

- o Sažetak opisa svojstava lijeka
- o Uputu o lijeku

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Portrazza 800 mg koncentrat za otopinu za infuziju
necitumumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 50 ml sadrži 800 mg necitumumaba (16 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev citrat dihidrat, bezvodna citratna kiselina, natrijev klorid, glicin, manitol, polisorbitat 80 i voda za injekcije. Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

800 mg/50 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Za primjenu u venu nakon razrjeđivanja.
Samo za jednokratnu uporabu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Nemojte tresti.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Eli Lilly Nederland B.V.

Papendorpseweg 83

3528 BJ Utrecht

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1084/001

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Portrazza 800 mg sterilni koncentrat
necitumumab
Za i.v. primjenu nakon razrjeđivanja.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

800 mg/50 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Portrazza 800 mg koncentrat za otopinu za infuziju necitumumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Portrazza i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Portrazza
3. Kako ćete primati lijek Portrazza
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Portrazza
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Portrazza i za što se koristi

Portrazza sadrži djelatnu tvar necitumumab, koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju monoklonskim protutijelima.

Necitumumab prepoznaje i specifično se vezuje za protein na površini nekih stanica raka. Taj se protein naziva receptorom epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR). Drugi proteini u tijelu (koji se nazivaju faktorima rasta) mogu se pričvrstiti za EGFR te potaknuti rast i dijeljenje stanice raka. Necitumumab onemogućuje vezivanje drugih proteina na EGFR i tako sprječava rast i dijeljenje stanica raka.

Portrazza se koristi u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje raka za liječenje odraslih osoba s određenom vrstom raka pluća u uznapredovaloj fazi (planocelularni rak pluća nemalih stanica), čije stanice imaju protein EGFR na svojoj površini. Lijekovi za liječenje raka s kojima se kombinira zovu se gemcitabin i cisplatin.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Portrazza

Ne smijete primiti lijek Portrazza

- ako ste ikada imali tešku alergičnu reakciju na necitumumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Odmah se obratite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako se **tijekom ili nakon liječenja** lijekom Portrazza nešto od sljedećega odnosi na Vas (ili ako niste sigurni):

– Krvni ugrušci u arterijama ili venama

Portrazza može uzrokovati nastanak krvnih ugrušaka u arterijama ili venama. Simptomi mogu uključivati oticanje, bol i osjetljivost udova na dodir, otežano disanje, bolove u prsnoj koži ili

poremećene otkucaje srca i nelagodu. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o tome trebate li poduzeti bilo kakve preventivne mjere. Pogledajte i dio 4. za simptome krvnih ugrušaka.

– **Srčani i dišni poremećaji**

U bolesnika liječenih lijekom Portrazza u kombinaciji s gemcitabinom i cisplatinom te u bolesnika koji su primali samo gemcitabin i cisplatin prijavljeni su slučajevi srčanih i dišnih poremećaja te neobjašnjive smrti. Uzroci tih smrtnih slučajeva i njihova povezanost s liječenjem nisu uvijek bili poznati. Portrazza može povećati taj rizik. O tome ćete razgovarati sa svojim liječnikom.

– **Reakcija na infuziju**

Tijekom liječenja lijekom Portrazza mogu se javiti reakcije na infuziju. Takve reakcije mogu biti alergijske. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o tome trebate li poduzeti bilo kakve preventivne mjere ili primiti rano liječenje. Liječnik ili medicinska sestra će Vas nadzirati tijekom infuzije kako bi uočili moguće nuspojave. Ako imate tešku reakciju na infuziju, liječnik će možda preporučiti prilagodbu doze lijeka Portrazza ili posve prekinuti liječenje ovim lijekom. Pogledajte dio 4. za više informacija o reakcijama na infuziju koje se mogu javiti tijekom ili nakon infuzije.

– **Kožne reakcije**

Portrazza može uzrokovati nuspojave koje zahvaćaju kožu. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o tome trebate li poduzeti bilo kakve preventivne mjere ili primiti rano liječenje. Ako imate tešku kožnu reakciju, liječnik će možda preporučiti prilagodbu doze lijeka Portrazza ili posve prekinuti liječenje ovim lijekom. Pogledajte dio 4. za više informacija o kožnim reakcijama.

– **Vrijednosti magnezija, kalcija, kalija i fosfata u krvi**

Liječnik će Vam tijekom liječenja povremeno kontrolirati vrijednosti određenih tvari u krvi, poput magnezija, kalcija, kalija i fosfata. Ako su te vrijednosti preniske, liječnik će Vam možda propisati odgovarajuće nadomjeske.

– **Infekcije**

Ako prije početka liječenja imate znakove infekcije, obavijestite o tome svog liječnika.

Djeca i adolescenti

Portrazza se ne smije primjenjivati u bolesnika mlađih od 18 godina jer nema podataka o tome kako lijek djeluje u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Portrazza

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta i biljne lijekove.

Trudnoća i dojenje

Prije početka liječenja morate reći liječniku ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

Morate izbjegavati trudnoću tijekom liječenja ovim lijekom i još najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Portrazza jer bi on mogao naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljoj kontracepciji za Vas.

Ne smijete dojit i dijete tijekom liječenja lijekom Portrazza i još najmanje 4 mjeseca nakon posljednje doze jer ovaj lijek može štetno utjecati na rast i razvoj Vašeg djeteta.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ako primijetite bilo koji simptom koji utječe na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima sve dok se taj učinak ne povuče.

Portrazza sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 76 mg natrija po dozi. O tome treba voditi računa u bolesnika na prehrani s ograničenim unosom natrija.

3. Kako ćete primati lijek Portrazza

Terapiju lijekom Portrazza nadzirat će liječnik s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka.

Premedikacija

Prije nego što primite lijek Portrazza, možda ćete primiti lijekove koji će smanjiti rizik od pojave reakcije na infuziju ili kožne reakcije.

Doza i primjena

Preporučena doza lijeka Portrazza je 800 mg, a primjenjuje se 1. i 8. dana svakog 3-tjednog ciklusa. Portrazza se daje u kombinaciji s lijekovima gemcitabin i cisplatin tijekom najviše 6 ciklusa, a nakon toga se primjenjuje samostalno. Broj infuzija koje ćete primiti ovisit će o tome kako i koliko dugo odgovarate na liječenje lijekom Portrazza. O tome ćete razgovarati sa svojim liječnikom.

Ovaj se lijek primjenjuje kao intravenska infuzija ukapavanjem u venu (drip), a traje približno 60 minuta.

Detaljne upute o tome kako Vaš liječnik ili medicinska sestra moraju pripremiti infuziju lijeka Portrazza nalaze se na kraju ove upute (pogledajte odlomak 'Upute za rukovanje').

Prilagodba doze

Tijekom svake infuzije, liječnik ili medicinska sestra će Vas nadzirati kako bi uočili moguće nuspojave. Ako Vam se tijekom liječenja pojavi reakcija na infuziju, ukapavanje će se usporiti, a nakon toga će se i sve ostale doze primjenjivati sporije. Infuzija ne smije trajati dulje od 2 sata. Pogledajte i odlomak 'Upozorenja i mjere opreza' u dijelu 2.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Važne nuspojave lijeka Portrazza su kožne reakcije i krvni ugrušci u venama.

Odmah potražite liječničku pomoć ako primijetite nešto od navedenoga:

Krvni ugrušci u venama

Venski krvni ugrušci vjerojatno će se javiti u približno 8 od 100 bolesnika. U približno 4 od 100 bolesnika te će nuspojave vjerojatno biti teške. Mogu dovesti do blokade krvne žile u nozi. Simptomi mogu uključivati oticanje, bol i osjetljivost udova na dodir. Krvni ugrušci mogu dovesti i do blokade krvnih žila u plućima. Simptomi mogu uključivati otežano disanje, bolove u prsnom košu ili poremećene srčane otkucaje i nelagodu.

Kožne reakcije

Kožne reakcije mogu se javiti u približno 80 od 100 bolesnika koji uzimaju lijek Portrazza, a obično su blage do umjerene naravi. Te će kožne reakcije vjerojatno biti teške u približno 5 od 100 bolesnika. Simptomi teških kožnih reakcija mogu uključivati kožne bolesti nalik aknama i kožni osip. Kožni osip obično nalikuje aknama i često zahvaća lice, gornji dio prsa i leđa, ali može zahvatiti bilo koji dio tijela. Većina tih nuspojava obično s vremenom nestaje nakon završetka terapije lijekom Portrazza.

Ostale nuspojave uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- svrbež, suha koža, ljuštenje kože, poremećaji noktiju (kožne reakcije)
- povraćanje
- vrućica ili visoka tjelesna temperatura (pireksija)
- smanjenje tjelesne težine
- vrijedovi u ustima i herpes (stomatitis)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- iskašljavanje krvi (hemoptiza)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- neobičan okus, metalan okus (disgeuzija)
- upala oka (konjunktivitis)
- krvni ugrušci u arterijama
- infekcija mokraćnih putova (mokraćni mjehur i/ili bubrezi)
- bol pri mokrenju (dizurija)
- otežano gutanje (disfagija)
- grčevi u mišićima
- upala nožnih vena (flebitis)
- alergijske reakcije
- bol u ustima i grlu (orofaringealna bol)

Portrazza može uzrokovati i promjene u nalazima krvnih pretraga. One uključuju niske krvne vrijednosti magnezija, kalcija, kalija ili fosfata.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Portrazza

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake 'Rok valjanosti' ili 'EXP'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Otopina za infuziju: Lijek se mora primijeniti odmah nakon razrjeđivanja i pripreme. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C niti dulje od 4 sata na temperaturi od 9°C do 25°C. Otopina za infuziju ne smije se zamrzavati ni tresti. Nemojte primijeniti otopinu ako primijetite da sadrži čestice ili da je promijenila boju.

Ovaj lijek namijenjen je samo za jednokratnu uporabu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svoga ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Portrazza sadrži

- Djelatna tvar je necitumumab. Jedan mililitar koncentrata za otopinu za infuziju sadrži 16 mg necitumumaba.
Jedna bočica od 50 ml sadrži 800 mg necitumumaba.
- Drugi sastojci su natrijev citrat dihidrat (E331), bezvodna citratna kiselina (E330), natrijev klorid (*pogledajte odlomak 'Portrazza sadrži natrij' u dijelu 2.*), glicin (E640), manitol (E421), polisorbat 80 (E433) i voda za injekcije.

Kako Portrazza izgleda i sadržaj pakiranja

Portrazza 800 mg koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat) je bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedo žuta tekućina u staklenoj bočici s gumenim čepom.

Dostupna je u pakiranjima od:

- 1 bočice od 50 ml

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark

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

Malta

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{mjesec GGGG}>.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Upute za rukovanje
Portrazza 800 mg
koncentrat za otopinu za infuziju
necitumumab

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Pripremite otopinu za infuziju aseptičnom tehnikom kako biste osigurali sterilnost pripremljene otopine.

Jedna je bočica namijenjena samo za jednokratnu uporabu. Pregledajte sadržaj bočica kako biste se uvjerali da ne sadrži čestice i da nije promijenio boju. Koncentrat za otopinu za infuziju mora prije razrjeđivanja biti bistar do blago opalescentan te bezbojan do blijedo žut. Ako primijetite čestice ili promjenu boje, bacite bočicu.

Bočice sadrže 800 mg necitumumaba u obliku otopine koncentracije 16 mg/ml; jedna bočica od 50 ml sadrži cijelu dozu lijeka. Kao sredstvo za razrjeđivanje smije se koristiti samo otopina natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

Za primjenu uz pomoć napunjenih spremnika za intravensku infuziju

Aseptičnom tehnikom izvadite 50 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) iz napunjenog spremnika volumena 250 ml i zatim prebacite 50 ml necitumumaba u spremnik kako biste konačan volumen u njemu vratili na 250 ml. Nježno preokrenite spremnik da biste promiješali lijek. Otopina za infuziju NE SMIJE SE ZAMRZAVATI NI TRESTI. NE SMIJETE je razrjeđivati s drugim otopinama niti infundirati istodobno s drugim elektrolitima ili lijekovima.

Za primjenu uz pomoć praznih spremnika za intravensku infuziju

Aseptičnom metodom prebacite 50 ml necitumumaba u prazan spremnik za intravensku infuziju i dodajte 200 ml sterilne otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u spremnik da biste dobili ukupan volumen od 250 ml. Nježno preokrenite spremnik da biste promiješali lijek. Otopina za infuziju NE SMIJE SE ZAMRZAVATI NI TRESTI. NE SMIJETE je razrjeđivati s drugim otopinama niti infundirati istodobno s drugim elektrolitima ili lijekovima.

Primijenite infuzijskom pumpom. Za infuziju se mora upotrijebiti zasebna infuzijska linija, koja se po završetku infuzije mora isprati otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%).

Lijekove za parenteralnu primjenu treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdila moguća prisutnost čestica. Ako primijetite čestice, bacite otopinu za infuziju.

Bacite sav neupotrijebljen necitumumab preostao u bočici jer lijek ne sadrži antimikrobne konzervanse.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.