

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neocitec, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z 1 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera winorelbiny winian w ilości odpowiadającej 10 mg winorelbiny (*Vinorelbinum*).

Każda fiolka z 5 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji zawiera winorelbiny winian w ilości odpowiadającej 50 mg winorelbiny (*Vinorelbinum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

Przezroczysty, bezbarwny lub bladożółty roztwór (pH 3 do 4).

Osmolarność roztworu wynosi od 32 do 38 mOsm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Winorelbina jest wskazana w leczeniu:

- niedrobnokomórkowego raka płuc (stadium 3 lub 4);
- w monoterapii u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi (stadium 4), gdy chemioterapia oparta na schematach zawierających antracykliny lub taksany okazała się nieskuteczna lub nie może być zastosowana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

- Tylko do podawania dożylnego po odpowiednim rozcieńczeniu.
- Podanie dooponowe produktu Neocitec może prowadzić do zgonu pacjenta.
- Neocitec należy podawać we współpracy z lekarzem z dużym doświadczeniem w leczeniu cytostatykami.
- Wskazówki dotyczące rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Sposób podania

- Neocitec może być podawany w powolnym bolusie (w ciągu 6 do 10 minut) po rozcieńczeniu w 20 do 50 ml roztworu soli fizjologicznej lub w 50 mg/ml (5%) roztworze glukozy.
- Po podaniu produktu leczniczego należy zawsze zastosować infuzję z co najmniej 250 ml soli fizjologicznej w celu przepłukania żyły.
- *Niedrobnokomórkowy rak płuc*
W monoterapii zazwyczaj stosowana dawka wynosi 25-30 mg/m² pc., podawanych raz w tygodniu.

W chemioterapii wielolekowej schemat dawkowania zależy od protokołu chemioterapii. Produkt leczniczy może być stosowany w zwykłej dawce (25-30 mg/m² pc.), ale częstość podawania należy zmniejszyć, np. do podawania co trzy tygodnie w 1. i 5. dniu lub w 1. i 8. dniu, w zależności od schematu chemioterapii.

- *Rak piersi z przerzutami*
Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 25-30 mg/m² pc., podawanych raz w tygodniu.
- Maksymalna dawka tolerowana na jedno podanie: 35,4 mg/m² powierzchni ciała.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego dzieciom, gdyż nie ustalono u nich skuteczności i bezpieczeństwa stosowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka produktu Neocitec nie zmienia się. Mimo to dla ostrożności zaleca się stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zmniejszonej dawki 20 mg/m² pc. i dokładne kontrolowanie parametrów hematologicznych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ze względu na niewielkie wydalanie nerkowe winorelbiny, nie ma farmakokinetycznych podstaw do zmniejszenia jej dawki u pacjentów z niewydolnością nerek.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne nie wskazuje na istotne różnice wśród pacjentów w podeszłym wieku w odniesieniu do współczynnika odpowiedzi na leczenie, chociaż nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych z nich na winorelbiny. Wiek pacjenta nie ma wpływu na farmakokinetykę winorelbiny.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne alkaloidy barwinka lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Liczba granulocytów obojętnochłonnych <1500/mm³ lub ciężkie zakażenie, występujące obecnie lub przebyte niedawno (w ciągu ostatnich 2 tygodni).
- Liczba płytek krwi poniżej 100 000/mm³.
- Karmienie piersią należy przerwać w czasie leczenia winorelbiny (patrz punkt 4.6).
- W połączeniu ze szczepionką przeciwko żółtej gorączce (żółtej febrze), patrz punkt 4.5.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczegółne ostrzeżenia

- Neocitec należy podawać pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii.
- Wyłącznie podanie dożylnie.
- W trakcie leczenia należy dokładnie monitorować parametry hematologiczne (stężenie hemoglobiny oraz liczbę leukocytów, neutrofilów i płytek krwi przed każdą kolejną infuzją), gdyż głównym zagrożeniem podczas leczenia winorelbiny jest zahamowanie czynności układu krwiotwórczego.
- Neutropenia, która nie nasila się i osiąga najniższą wartość (nadir) między 7. a 14. dniem po podaniu produktu leczniczego oraz szybko ustępuje (w ciągu 5-7 dni), jest główną reakcją niepożądaną ograniczającą możliwość zwiększania dawki. Jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych jest mniejsza niż 1500/mm³ i (lub) liczba płytek krwi jest mniejsza niż

100 000/mm³, leczenie należy przerwać do czasu normalizacji tych wartości.

- Jeśli u pacjenta występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy sugerujące zakażenie, należy niezwłocznie przeprowadzić badania.
- Zgłaszano toksyczność płucną, w tym ciężki ostry skurcz oskrzeli, śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS) występujący po podaniu winorelbiny w dożylniej postaci farmaceutycznej. Średni czas do wystąpienia ARDS po podaniu winorelbiny wynosił jeden tydzień (zakres od 3 do 8 dni). Wlew należy natychmiast przerwać u pacjentów, u których wystąpiła niewyjaśniona duszność lub u których występują oznaki toksyczności płucnej.
- Przypadki śródmiąższowej choroby płuc notowano częściej u pacjentów populacji japońskiej. Należy u nich zachować szczególną ostrożność.

Szczególne środki ostrożności

- U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie zalecana jest szczególna ostrożność (patrz punkt 4.8).
- U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka produktu Neocitec nie zmienia się. Dostosowanie dawki dla pacjentów tej szczególnej grupy, patrz punkt 4.2.
- Produktu Neocitec nie należy podawać łącznie z radioterapią, jeśli zakres leczenia napromienianiem obejmuje obszar wątroby.
- Nie wolno dopuścić, aby produkt Neocitec dostał się do oka; istnieje ryzyko ciężkiego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki w przypadku kontaktu z lekiem rozproszonym pod ciśnieniem. W takiej sytuacji należy natychmiast przemyć oko roztworem soli fizjologicznej.
- Silne inhibitory lub induktory CYP3A4 mogą wpływać na stężenie winorelbiny, dlatego należy zachować ostrożność (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się jej jednoczesnego stosowania z fenytoiną (tak jak innych leków cytotoksycznych) i z itrakonazolem (tak jak innych alkaloidów barwinka).
- Ten produkt leczniczy jest szczególnie przeciwwskazany do stosowania razem ze szczepionką przeciw żółtej febrze i zasadniczo nie jest zalecany w połączeniu ze szczepionkami zawierającymi żywe, atenuowane drobnoustroje.
- Ponieważ wydalanie leku przez nerki jest niewielkie, nie ma podstaw farmakokinetycznych do zmniejszenia dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Patrz punkt 4.2.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje specyficzne dla winorelbiny

- Połączenie winorelbiny z innymi lekami o znanym działaniu toksycznym na szpik kostny prawdopodobnie nasila działania niepożądane związane z mielosupresją.
- CYP3A4 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie winorelbiny, a jednoczesne stosowanie z lekiem, który indukuje jego aktywność (takim jak fenytoina, fenobarbital, ryfampicyna, karbamazepina, dziele dziurawca) lub ją hamuje (takim jak itrakonazol, ketokonazol, inhibitor proteazy HIV, erytromycyna, klarytromycyna, telitromycyna, nefazodon) może wpływać na stężenie winorelbiny (patrz punkt 4.4).
- Nie wykazano interakcji farmakokinetycznej podczas jednoczesnego stosowania winorelbiny i cisplatyny w kilku cyklach leczenia. Jednak u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone

winorelbina z cisplatyną częściej notowano występowanie granulocytopenii niż u pacjentów otrzymujących samą winorelbina.

- Dane z jednego badania klinicznego I fazy z jednoczesnym zastosowaniem dożylniej winorelbiny i lapatynibu wskazują na zwiększoną częstość neutropenii stopnia 3/4. W badaniu tym stosowano lapatynib w dawce dobowej 1000 mg i winorelbina w postaci dożylniej w zalecanej dawce 22,5 mg m² pc., podawanej w dniu 1. i 8. co 3 tygodnie. Ten rodzaj leczenia skojarzonego należy stosować ostrożnie.

Interakcje specyficzne dla alkaloidów barwinka

Itrakonazol

Jednoczesne stosowanie z winorelbina nie jest zalecane ze względu na możliwość zwiększonej neurotoksyczności w wyniku nasilenia metabolizmu alkaloidów barwinka w wątrobie.

Jednoczesne stosowanie do rozważenia

Jednoczesne podawanie alkaloidów barwinka i mitomycyny C może zwiększać ryzyko skurczu oskrzeli i duszności, a w rzadkich przypadkach obserwowano śródmiąższowe zapalenie płuc. Alkaloidy barwinka są znanymi substratami dla P-glikoproteiny, a wobec braku specyficznego badania należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania winorelbiny z silnymi modulatorami tego transportera błonowego.

Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone ryzyko zakrzepicy u pacjentów z chorobami nowotworowymi, często stosowane są leki przeciwzakrzepowe. Ponieważ parametry krzepnięcia krwi w przebiegu różnych chorób wykazują dużą zmienność wewnątrzosobniczą oraz z uwagi na możliwość interakcji doustnych leków przeciwzakrzepowych z lekami przeciwnowotworowymi, w przypadku podjęcia decyzji o włączeniu leczenia przeciwzakrzepowego należy zwiększyć częstość monitorowania wskaźnika INR (ang. *International Normalised Ratio* - międzynarodowy współczynnik znormalizowany).

- Skojarzone leczenie przeciwwskazane: szczepionka przeciw żółtej febrze: ryzyko śmiertelnej uogólnionej choroby szczepiennej (patrz punkt 4.3).
- Skojarzone leczenie niezalecane: żywe atenuowane szczepionki (z wyjątkiem szczepionki przeciwko żółtej febrze): ryzyko ogólnoustrojowej, potencjalnie śmiertelnej choroby. Ryzyko jest większe u osób z odpornością osłabioną przez chorobę podstawową. Jeśli jest to możliwe, należy użyć szczepionki inaktywowanej (np. szczepionka przeciwko poliomielitis), patrz punkt 4.4.
- Nie zaleca się jednoczesnego stosowania fenytoiny i winorelbiny. W związku ze zmniejszonym wchłanianiem żołądkowo-jelitowym fenytoiny, spowodowanym przez winorelbina, istnieje zwiększone ryzyko nasilenia drgawek. Ponadto możliwa jest zwiększona toksyczność spowodowana powstawaniem metabolitów i (lub) zmniejszoną skutecznością winorelbiny na skutek zwiększonego metabolizmu wątrobowego winorelbiny wywołanego przez fenytoinę.
- Skojarzone leczenie do rozważenia: cyklosporyna, takrolimus: należy rozważyć możliwość nasilenia działania immunosupresyjnego z ryzykiem limfoproliferacji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania winorelbiny u kobiet w ciąży są niewystarczające. Badania na zwierzętach wykazały działanie embriotoksyczne i teratogenne (patrz punkt 5.3). Wyniki badań na zwierzętach oraz farmakologiczne działanie winorelbiny wskazują, że istnieje ryzyko rozwoju wrodzonych wad u zarodka i płodu.

Produktu leczniczego nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że indywidualnie oceniana korzyść z leczenia wyraźnie przeważa nad ryzykiem.

Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, powinna zostać poinformowana o zagrożeniach dla płodu oraz być uważnie monitorowana. Należy również rozważyć możliwość poradnictwa genetycznego.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i do 3 miesięcy po jego zakończeniu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy winorelbina przenika do mleka ludzkiego. Nie badano przenikania produktu Neocitec do mleka zwierząt w okresie laktacji. Ponieważ nie można wykluczyć ryzyka dla karmionego piersią niemowlęcia, karmienie piersią należy przerwać przed rozpoczęciem leczenia produktem Neocitec (patrz punkt 4.3).

Płodność

Zaleca się, aby mężczyźni leczeni winorelbina nie płodzili dzieci podczas leczenia i przez minimum 3 miesiące po jego zakończeniu. Przed rozpoczęciem leczenia należy zasięgnąć porady dotyczącej przechowania nasienia ze względu na możliwość nieodwracalnej niepłodności spowodowanej leczeniem winorelbina.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale profil farmakodynamiczny winorelbiny nie wskazuje, aby zaburzała ona wykonywanie tych czynności. Jednak ze względu na możliwość wystąpienia niektórych działań niepożądanych pacjenci leczeni winorelbina muszą zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Niżej wymieniono działania niepożądane, które notowano częściej niż sporadycznie. Uszeregowane zostały według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości. Częstości określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z działaniem leku są: zahamowanie czynności szpiku kostnego z neutropenią, niedokrwistość, zaburzenia neurologiczne, toksyczne działanie na przewód pokarmowy z nudnościami, wymiotami, zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej i zaparciem, przemieszczające zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby, łysienie i miejscowe zapalenie żyły.

Dodatkowe działania niepożądane występujące z nieznaną częstością, zebrane poprzez zgłoszenia w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu i z badań klinicznych, wymieniono zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Szczegółowe informacje o działaniach niepożądanych

Działania opisano stosując klasyfikację WHO (stopień 1=G1; stopień 2=G2; stopień 3=G3; stopień 4=G4; stopień 1-4=G1-4; stopień 1-2=G1-2; stopień 3-4=G3-4).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia		Zakażenie bakteryjne,	Ciężka posocznica		Powikłana posocznica,	Posocznica neutropeniczna

pasożytnicze		wirusowe lub grzybicze o różnej lokalizacji (w układzie oddechowym, moczowym, pokarmowym) o nasileniu lekkim do umiarkowanego, zwykle przemijające w wyniku właściwego leczenia	czasami z niewydolnością narządów wewnętrznych, posocznica		niekiedy zakończona zgonem	Zakażenie w przebiegu neutropenii G3-4
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, powodujące głównie neutropenię (G3:24,3%; G4:27,8%), ustępującą w ciągu 5 do 7 dni i nienasilającą się w czasie trwania. Niedokrwistość (G3-4:7,4%)	Małopłytkowość (G3-4:2,5%), rzadko ciężka				Gorączka neutropeniczna, pancytopenia, Leukopenia G1-4)
Zaburzenia układu immunologicznego						Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, takie jak anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny lub reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia endokrynologiczne						Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				Ciężka hiponatremia		Jadłowstręt
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia neurologiczne (G3-4: 2,7%), w tym osłabienie głębokich odruchów ścięgnistych.		Ciężkie parestezje z objawami czuciowymi i ruchowymi*			Ból głowy, zawroty głowy, ataksja

	Po długotrwałej chemioterapii notowano osłabienie kończyn dolnych*					
Zaburzenia serca				Choroba niedokrwienna serca (dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, czasami zakończony zgonem)	Tachykardia, kołatanie serca i zaburzenia rytmu serca	Niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe			Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca i ziębnięcie kończyn	Ciężkie niedociśnienie tętnicze, zapaść		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszność i skurcz oskrzeli tak jak w przypadku innych alkaloidów barwinka	Śródmiaższowa choroba płuc, czasami zakończona zgonem		Kaszel G1-2, zespół ostrej niewydolności oddechowej, czasami prowadzący do zgonu
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej (G1-4: 15%) podczas stosowania produktu Neocitec w monoterapii). Nudności i wymioty (G 1-2:30,4% i G 3-4:2,2%). Leczenie przeciw-wymiotne może zmniejszyć ich częstość. Zaparcie jest głównym objawem (G3-4:2,7%); rzadko postępuje do niedrożności porażennej jelit po	Biegunka, zwykle lekka do umiarkowanej		Niedrożność porażenna jelit; leczenie można podjąć ponownie po uzyskaniu prawidłowej czynności przewodu pokarmowego, zapalenie trzustki		Krwawienie z przewodu pokarmowego, ciężka biegunka, ból brzucha

	zastosowa- niu produktu Neocitec w monoter- pii i w skojarzeni u z innymi lekami stosowany- mi w chemiotera- pii (G3-4: 4,1%)					
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Przemijające zwiększenie wartości wyników badań czynności wątroby (G1-2) bez objawów klinicznych (AlAT w 27,6% przypadków, AspAT w 29,3% przypadków					Zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie, zwykle lekkie (G3- 4: 4,1%), po zastosowa- niu produktu Neocitec w monoter- pii			Uogólnione reakcje skórne		Rumień i zaburzenia czucia dłoni i podeszew stóp
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej		Ból stawów (w tym ból szczęki), ból mięśni				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknię- cia, w tym rumień, piekący ból, przebarwie- nie i miejscowe zapalenie żyły (G 3-4:3,7% po zastosowa- niu produktu Neocitec w monoter- pii)	Oslabienie, uczucie zmęczenia, bóle o różnej lokalizacji, w tym ból w klatce piersiowej i ból w okolicy guza		Martwica w miejscu wstrzyknięcia. Reakcję tę można ograniczyć przez właściwe umieszczenie igły lub cewnika dożylnego oraz podanie produktu w krótkim wstrzyknięciu, a następnie obfite przepłukanie żyły		Dreszcze G1-2

Badania diagnostyczne						Utrata masy ciała
------------------------------	--	--	--	--	--	-------------------

* zwykle przemijające

W przypadku zawierających winorelbiny produktów leczniczych w postaci doustnej zgłaszano następujące dodatkowe działania niepożądane: zaburzenia neuromotoryczne, zaburzenia smaku, zaburzenia widzenia, bezsenność, zaburzenia połykania, zapalenie przełyku, zwiększenie masy ciała, bolesne oddawanie moczu, inne objawy ze strony układu moczowo-płciowego.

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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie winorelbiny może powodować hipoplazję szpiku kostnego, często związaną z zakażeniem, gorączką i niedrożnością porażoną jelit.

Postępowanie

Jeśli lekarz uzna to za konieczne, należy zastosować ogólne leczenie wspomagające z zastosowaniem przetoczenia krwi, czynników wzrostu i antybiotyków o szerokim spektrum działania.

Odrutka

Nie jest znana swoista odrutka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące (alkaloidy *Vinca*).
Kod ATC: L01CA04

Winorelbina jest lekiem cytostatycznym z rodziny alkaloidów barwinka różowatego.

Winorelbina hamuje polimeryzację tubuliny i wiąże się głównie z mikrotubulami mitotycznymi.

Wpływ na mikrotubule aksonalne zaznacza się tylko przy dużych stężeniach. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż po zastosowaniu winkrystyny. Winorelbina hamuje podziały mitotyczne w fazie G2-M, powodując śmierć komórki w interfazie lub podczas następnej mitozy.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności winorelbiny u dzieci i młodzieży. Dane kliniczne z dwóch jednoramiennych badań II fazy, w których dożylną winorelbiny (w dawkach od 30 do 33,75 mg/m² pc. podawanych w dniu 1. i 8. co 3 tygodnie lub raz w tygodniu przez 6 tygodni co 8 tygodni) podawano 33 i 46 pacjentom pediatrycznym z nawracającymi guzami litymi, w tym

z mięsakiem prążkowanokomórkowym, innymi mięsakami tkanek miękkich, mięsakiem Ewinga, tłuszczakomięsakiem, mięsakiem maziówkowym, włókniakomięsakiem, guzami OUN, mięsakiem kościopochodnym, nerwiakiem zarodkowym, nie wykazały znaczącej klinicznie aktywności. Profil działań toksycznych był podobny do notowanego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym profil zależności stężenia we krwi od czasu ma postać trójfazowej krzywej wykładniczej eliminacji. Końcowy okres półtrwania wynosił średnio około 40 godzin. Klirens we krwi jest wysoki, zbliżony do wielkości przepływu krwi przez wątrobę i wynosił średnio 0,72 l/h/kg (przedział: 0,32-1,26 l/h/kg), podczas gdy objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym była duża, średnio 21,2 l/kg mc., co wskazuje na znaczne rozmieszczenie w tkankach. Wiązanie z białkami osocza jest słabe (13,5%), ale silne z krwinkami, zwłaszcza z płytkami krwi (78%).

Właściwości farmakokinetyczne winorelbiny podawanej dożylnie mają przebieg liniowy do dawki 45 mg/m² pc.

Winorelbina jest metabolizowana głównie przez enzym CYP3A4, a głównym metabolitem jest 4-O-deacetylowinorelbina. Wydalanie nerkowe jest małe (<20% dawki) i dotyczy głównie postaci macierzystej leku.

Wydalanie z żółcią jest najważniejszą drogą eliminacji zarówno metabolitów, jak i niezmienionej winorelbiny.

Nie oceniano wpływu zmniejszonej wydolności nerek na rozmieszczenie winorelbiny, ale zmniejszenie dawki nie jest konieczne ze względu na niewielkie wydalanie nerkowe.

U pacjentów z przerzutami do wątroby zmiany dotyczyły jedynie średniego klirensu winorelbiny w przypadku, gdy ponad 75% wątroby było zajęte przez przerzuty. Średni całkowity klirens winorelbiny u 6 pacjentów z nowotworem i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny ≤ 2 x wartości górnej granicy normy [GGN], aktywność aminotransferaz ≤ 5 x GGN), leczonych dawkami do 25 mg/m² pc. oraz u 8 pacjentów z nowotworem i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny > 2 x GGN, aktywność aminotransferaz > 5 x GGN), leczonych dawkami do 20 mg/m² pc. był podobny do stwierdzanego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Dane te mogą nie być reprezentatywne dla pacjentów ze zmniejszoną zdolnością eliminacji leków przez wątrobę, dlatego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zaleca się ostrożność i uważne monitorowanie parametrów hematologicznych (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wykazano dużą zależność między stężeniem winorelbiny we krwi a zmniejszeniem liczby leukocytów lub leukocytów wielojądrzastych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Genotoksyczność i rakotwórczość

W badaniach na zwierzętach winorelbina powodowała aneuploidię i poliploidię. Można założyć, że również u ludzi winorelbina może wykazywać działanie genotoksyczne (w postaci aneuploidii i poliploidii). Wyniki badań działania rakotwórczego u myszy i szczurów były negatywne, ale badano tylko małe dawki.

Badania toksycznego wpływu na reprodukcję

W badaniach wpływu na reprodukcję u zwierząt działania niepożądane obserwowano przy dawkach mniejszych niż lecznicze. Obserwowano toksyczne działanie na rozwój zarodka i płodu, w postaci opóźnienia wzrostu wewnątrzmacicznego i kostnienia. Działanie teratogenne (zrastanie się kręgów, brakujące żebra) obserwowano po zastosowaniu dawek toksycznych dla matek. Ponadto notowano zaburzenia spermatogenezy i zmniejszenie wydzielania gruczołu krokowego oraz pęcherzyków nasiennych, jednak bez wpływu na płodność u szczurów.

Badania farmakologii bezpieczeństwa

Badania farmakologii bezpieczeństwa przeprowadzone na psach i małpach nie wykazały szkodliwego wpływu na układ krążenia.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

- Produktu Neocitec nie należy rozcieńczać roztworami o odczynie zasadowym (ryzyko wytrącania osadu).
- Nie mieszać produktu Neocitec z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte opakowania:

3 lata

Okres ważności po rozcieńczeniu

Po rozcieńczeniu 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy wykazano stabilność chemiczną i fizyczną gotowego do podania roztworu w stężeniach 0,43 mg/ml i 2,68 mg/ml przez 48 godzin w temperaturze od 2 do 8°C, w warunkach ochrony przed światłem. Ze względów mikrobiologicznych roztwór należy wykorzystać natychmiast, w przeciwnym razie odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przejmuje użytkownik. Zazwyczaj czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła (typu I) zamknięte korkiem z gumy pokrytej fluoropolimerem i aluminiowym uszczelnieniem

Fiolki z 1 ml koncentratu.

Fiolki z 5 ml koncentratu.

Wielkość opakowań:

1 fiołka po 1 ml, 5 fiołek po 1 ml i 10 fiołek po 1 ml

1 fiołka po 5 ml, 5 fiołek po 5 ml i 10 fiołek po 5 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Tylko odpowiednio przeszkolony personel może przygotowywać i podawać produkt Neocitec. W celu

uniknięcia narażenia personelu w ciąży należy zastosować odpowiednie środki ostrożności. Należy stosować odpowiednią odzież ochronną (okulary ochronne, rękawice jednorazowe, maseczkę na twarz i jednorazowe fartuchy). W celu uniknięcia wycieku roztworu należy ostrożnie montować zestawy do infuzji ze strzykawkami (zaleca się stosowanie systemów połączeń Luer-lock). Należy ostrożnie obchodzić się z wydaliniami i wymiocinami.

W przypadku rozlania lub wycieku należy dokładnie wytrzeć powierzchnię. Należy bezwzględnie unikać kontaktu roztworu z oczami. W razie dostania się leku do oczu należy natychmiast przemyć oczy roztworem soli fizjologicznej. Po zakończeniu przygotowania produktu leczniczego do użycia należy dokładnie oczyścić wszystkie powierzchnie narażone na kontakt z lekiem oraz umyć ręce i twarz. Nie stwierdzono niezgodności między produktem Neocitec a fiolkami z przezroczystego szkła, workami poliwinylowymi (PCW) lub wykonanymi z octanu winylu oraz zestawami infuzyjnymi z drenem z PCW. Neocitec może być podawany w powolnym bolusie (w ciągu 6 do 10 minut) po rozcieńczeniu w 20 do 50 ml roztworu soli fizjologicznej lub 50 mg/ml (5%) roztworu glukozy. Po podaniu należy zawsze zastosować infuzję z co najmniej 250 ml soli fizjologicznej w celu przepłukania żyły.

Neocitec należy podawać wyłącznie dożylnie. Bardzo ważne jest, aby przed rozpoczęciem infuzji sprawdzić, czy kaniula jest prawidłowo umieszczona w żyłę. W przypadku wycieku produktu Neocitec do okolicznych tkanek może wystąpić znaczne podrażnienie. Należy wówczas przerwać infuzję, przepłukać żyłę roztworem soli fizjologicznej, a pozostałą część dawki podać do innej żyły. W razie wynaczynienia, w celu zmniejszenia ryzyka zapalenia żył, należy podać dożylnie glikokortykoidy.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14960

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5.11.2008 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.06.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

29.06.2022 r.