

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 (*Vinorelbium*).

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

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 u dorosłych pacjentów w leczeniu:

- zaawansowanego, niedrobnokomórkowego raka płuc jako monoterapia lub w skojarzeniu z inną chemioterapią;
- jako leczenie uzupełniające niedrobnokomórkowego raka płuca w skojarzeniu ze schematem chemioterapii opartym na platynie;
- zaawansowanego raka piersi jako monoterapia lub w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Neocitec należy podawać we współpracy z lekarzem posiadającym duże doświadczenie w leczeniu lekami cytostatycznymi.

Dawkowanie

Dorośli:

- W monoterapii zazwyczaj stosowana dawka wynosi 25-30 mg/m² powierzchni ciała (pc.), podawana raz w tygodniu.
- W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi można podawać zazwyczaj stosowaną dawkę (25-30 mg/m² pc.), podczas gdy zmniejszona jest częstość jej podawania, np. co trzy tygodnie w 1. i 5. dniu lub co trzy tygodnie w 1. i 8. dniu, w zależności od schematów leczenia.
- Maksymalna tolerowana dawka w jednym podaniu: 35,4 mg/m² powierzchni ciała.

Zmiany dawkowania

Leczenie należy prowadzić pod dokładną kontrolą hematologiczną. Może być konieczna zmiana dawki związana z toksycznością (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia jest ustalany przez lekarza i zależy od stanu pacjenta oraz wybranego schematu leczenia.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Doświadczenie kliniczne nie wykazało istotnych różnic w przypadku stosowania winorelbiny u pacjentów w podeszłym wieku, lecz nie można wykluczyć większej wrażliwości u niektórych pacjentów z tej populacji. Nie wiadomo o związanych z wiekiem zmianach farmakokinetyki winorelbiny (patrz także punkt 5.2).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka winorelbiny nie zmienia się. Mimo to 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).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Wydalenie nerkowe winorelbiny jest niewielkie, dlatego nie ma konieczności zmniejszenia dawki winorelbiny u pacjentów z niewydolnością nerek ze względów farmakokinetycznych (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci.

Obecnie dostępne dane opisano w punkcie 5.1, jednak nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Tylko do podawania dożylnego po odpowiednim rozcieńczeniu.

Podanie dooponowe winorelbiny może prowadzić do zgonu pacjenta.

Instrukcja dotycząca rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Produkt leczniczy Neocitec może być podawany w dowolnym bolusie (w ciągu 6 do 10 minut) po rozcieńczeniu w 20 do 50 ml fizjologicznego roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/mL (5%) lub w krótkiej infuzji (w ciągu 20-30 min) po rozcieńczeniu w 125 mL fizjologicznego roztworu chlorku sodu lub roztworu glukozy o stężeniu 50 mg/mL (5%). Po podaniu produktu leczniczego należy zawsze zastosować infuzję z co najmniej 250 ml fizjologicznego roztworu chlorku sodu w celu przepłukania żyły.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Neocitec nie wolno stosować:

- w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub inne alkaloidy barwinka lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6)
- w przypadku ciężkich zakażeń (ostrych lub w ciągu ostatnich 14 dni)
- w przypadku neutropenii (liczba neutrofili <1500/mm³) lub małopłytkowości (liczba płytek krwi poniżej 100 000/mm³)
- w połączeniu ze szczepionką przeciwko żółtej febrze, patrz punkt 4.5.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Wyłącznie do podania dożylnego.

Głównym ryzykiem związanym z podawaniem produktu leczniczego Neocitec jest depresja szpiku kostnego, dlatego podczas leczenia konieczna jest dokładna kontrola hematologiczna (oznaczanie poziomu hemoglobiny oraz liczby leukocytów, neutrofili i trombocytów przed każdym kolejnym podaniem).

Działaniem toksycznym ograniczającym dawkę jest zwykle neutropenia. Działanie to nie kumuluje się, ale jest najbardziej nasilone między 7. a 14. dniem po podaniu produktu leczniczego oraz szybko ustępuje (w ciągu 5-7 dni). Jeśli liczba neutrofili wynosi mniej niż $1500/\text{mm}^3$ i (lub) jeśli liczba płytek krwi wynosi poniżej $100\,000/\text{mm}^3$ leczenie należy odłożyć do czasu powrotu tych wartości do normy (liczba neutrofili $>1500/\text{mm}^3$ i liczba płytek krwi $>100\,000/\text{mm}^3$).

Jeśli u pacjenta występują przedmiotowe lub podmiotowe objawy sugerujące zakażenie, należy niezwłocznie przeprowadzić badania.

Jeśli radioterapia obszarów o dużej zawartości szpiku kostnego (miednica, kręgosłup lub kości długie) jest wykonywana w tym samym czasie, co podawanie winorelbiny, należy spodziewać się zwiększonej mielotoksyczności. Ryzyko to wydaje się wzrastać, gdy większa część aktywnego szpiku kostnego ($\geq 25\%$) otrzymuje umiarkowane lub duże dawki promieniowania ≥ 40 Gy lub gdy znaczna część szpiku kostnego miednicy ($\geq 45\%$) otrzymuje mniejsze dawki (np. 20 Gy). To samo dotyczy wcześniejszej radioterapii (w ciągu <3 tygodni) wymienionych obszarów, ponieważ regeneracja szpiku jest niepełna, a skłonność do mielosupresji wywołanej winorelbina pozostaje zwiększona.

Martwica w miejscu wstrzyknięcia. Działanie to można ograniczyć poprzez dokładne umiejscowienie igły do wstrzyknięcia i dokładne przepłukanie żyły. W niektórych przypadkach może być konieczne wprowadzenie centralnego dostępu dożylnego.

Środki ostrożności

U pacjentów z chorobą niedokrwienną serca w wywiadzie konieczne jest zachowanie szczególnej ostrożności (patrz punkt 4.8).

Aby uniknąć ryzyka skurczu oskrzeli i duszności, należy rozważyć odpowiednią profilaktykę, zwłaszcza w przypadku leczenia skojarzonego z mitomycyną C. Pacjenci poddawani leczeniu winorelbina wymagają natychmiastowej pomocy medycznej, jeśli mają trudności w oddychaniu.

U pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby farmakokinetyka winorelbiny nie zmienia się. Dostosowanie dawki dla tych szczególnych grup pacjentów, patrz punkt 4.2.

Ze względu na niewielki stopień wydalania przez nerki zmniejszenie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, nie ma uzasadnienia farmakokinetycznego (patrz punkt 4.2).

Produktu leczniczego Neocitec nie należy podawać w skojarzeniu z radioterapią, jeśli zakres leczenia napromienianiem obejmuje obszar wątroby.

Szczególnie przeciwwskazane jest podawanie tego produktu leczniczego w przypadku stosowania szczepionki przeciw żółtej febrze. Jednoczesne stosowanie z innymi żywymi, atenuowanymi szczepionkami nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Neocitec z silnymi induktorami CYP3A4 (patrz punkt 4.5). Jednoczesne stosowanie fenytoiny (i wszystkich innych leków cytotatycznych) oraz itrakonazolu (i wszystkich innych alkaloidów barwinka) nie jest zalecane.

Produkt leczniczy Neocitec nie może mieć kontaktu z oczami; istnieje ryzyko silnego podrażnienia, a nawet owrzodzenia rogówki, jeśli lek zostanie rozpylony pod ciśnieniem. W takim przypadku należy natychmiast przepłukać oko roztworem soli fizjologicznej (0,9% roztwór NaCl) i skontaktować się z okulistą.

U pacjentów w trakcie leczenia produktem leczniczym Neocitec lub u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem należy przeprowadzać badania neurologiczne (w tym EMG, jeśli zachodzi taka potrzeba).

Po unormowaniu czynności jelit po wystąpieniu porażennej niedrożności jelit leczenie może być kontynuowane.

Ze względu na bardzo częste występowanie nudności i wymiotów zalecane jest leczenie przeciwwymiotne.

Po zastosowaniu winorelbiny, głównie w postaci przeznaczonej do podania dożylnego, zgłaszano występowanie toksycznego działania na płuca, w tym duszności, ciężkiego, ostrego skurczu oskrzeli, śródmiąższowej choroby płuc (w tym śródmiąższowego zapalenia płuc) oraz zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS). Średni czas do wystąpienia ARDS po podaniu winorelbiny wynosił 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.

Śródmiąższowa choroba płuc jest częściej zgłaszana w populacji japońskiej. W tej populacji należy zachować szczególną ostrożność.

Informacje dotyczące ciąży, karmienia piersią i wpływu na płodność, patrz punkt 4.6.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje wspólne dla wszystkich leków cytotoksycznych

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia zakrzepicy, w przypadku chorób nowotworowych częste jest stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego. U pacjentów otrzymujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy zwiększyć częstotliwość oznaczania INR (ang. *International Normalised Ratio* - międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego) ze względu na dużą zmienność międzyosobniczą dotyczącą parametrów krzepnięcia w przebiegu chorób oraz możliwość wystąpienia interakcji między doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi a chemioterapią przeciwnowotworową.

- Jednoczesne stosowanie jest przeciwwskazane:

Szczepionka przeciwko żółtej febrze, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia zakończonej zgonem, uogólnionej choroby poszczepiennej (patrz punkt 4.3).

- Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane:

Szczepionki zawierające atenuowane, żywe drobnoustroje (w przypadku szczepionki przeciwko żółtej febrze jednoczesne użycie jest przeciwwskazane) nie jest zalecane, ze względu na ryzyko uogólnionej i mogącej zakończyć się zgonem choroby poszczepiennej. Ryzyko to jest zwiększone u pacjentów, u których z powodu choroby podstawowej stwierdza się obniżoną odporność. W takim przypadku zaleca się użycie szczepionki inaktywowanej, jeśli jest dostępna (poliomyelitis) (patrz także punkt 4.4).

Fenytoina: Istnieje ryzyko ponownego nasilenia napadów drgawkowych, ze względu na zmniejszenie stężenia fenytoiny w wyniku zmniejszenia wchłaniania fenytoiny, spowodowanego stosowaniem cytotoksycznego produktu leczniczego. Występuje również ryzyko utraty skuteczności cytostatycznego produktu leczniczego, winorelbiny, z uwagi na nasilenie przez fenytoinę metabolizmu wątrobowego.

- Należy dokładnie rozważyć jednoczesne stosowanie:

Jednoczesne stosowanie cyklosporyny i takrolimu należy starannie rozważyć, ponieważ może wystąpić nadmierna immunosupresja z ryzykiem limfoproliferacji.

Interakcje swoiste dla alkaloidów barwinka:

- Jednoczesne stosowanie nie jest niezalecane

Alkaloidów barwinka nie należy stosować w skojarzeniu z itrakonazolem ze względu na ryzyko nasilenia neurotoksyczności na skutek spowolnienia ich metabolizmu wątrobowego przez itrakonazol.

- Należy dokładnie rozważyć jednoczesne stosowanie:

Mitomycyna C: zwiększone ryzyko skurczu oskrzeli a także duszności. W rzadkich przypadkach obserwowano śródmiąższowe zapalenie płuc

Alkaloidy barwinka są substratami glikoproteiny P. Mimo że nie są dostępne szczegółowe badania, należy zachować ostrożność podczas łączenia winorelbiny z silnymi modulatorami tego transportera błonowego (np. rytonawirem, klarytromycyną, cyklosporyną, werapamilem, chinidyną lub, między innymi, induktorami CYP3A4).

Interakcje specyficzne dla winorelbiny

- W przypadku jednoczesnego stosowania winorelbiny z innymi lekami o znanym działaniu toksycznym na szpik kostny należy spodziewać się nasilenia działania mielosupresyjnego.
- CYP3A4 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie winorelbiny, a jednoczesne stosowanie z lekiem, który indukuje aktywność tego izoenzymu (takim jak fenytoina, fenobarbital, ryfampicyna, karbamazepina, dziele dziurawca) lub ją hamuje (np. 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 badania klinicznego I fazy z jednoczesnym zastosowaniem dożylną 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 dożylną w zalecanej dawce 22,5 mg m² pc., podawanej w dniu 1. i 8. co 3 tygodnie. Ten rodzaj leczenia skojarzonego należy stosować z zachowaniem ostrożności.

Istnieją dowody, że toksyczne działanie na błony śluzowe, wywołane przez 5-fluorouracyl może być nasilone przez winorelbina, szczególnie gdy 5-fluorouracyl jest stosowany w dużych dawkach i w ciągłej infuzji w połączeniu z kwasem folinowym. Pojedyncze przypadki wskazują, że połączenie wysokich dawek winorelbiny z mitomycyną C może prowadzić do nasilenia objawów działania toksycznego na płuca (skurcze oskrzeli, duszności), co może mieć podłoże alergiczne. Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania winorelbiny i mitomycyny C u pacjentów ze skłonnością do alergii (astma oskrzelowa, rozpoznane alergie).

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.

W związku z tym, winorelbiny nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że indywidualnie oczekiwane korzyści z leczenia wyraźnie przeważają nad możliwym 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.

Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Ze względu na możliwe działanie genotoksyczne winorelbiny (patrz punkt 5.3) kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia winorelbina oraz przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

Mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu.

Winorelbina działa genotoksycznie, dlatego zaleca się również konsultację genetyczną, jeśli pacjent planuje posiadanie dzieci po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią

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

Płodność

Zaleca się, aby mężczyźni leczeni winorelbina nie płodzili dzieci podczas leczenia i przez 4 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 dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na profil działań niepożądanych winorelbiny zaleca się zachowanie należytej ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w trakcie leczenia tą substancją.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów zgodnie z konwencją MedDRA oraz ze względu na częstość występowania. Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następujące kategorie:

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 winorelbiny 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, przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, łysienie i miejscowe zapalenie żyły.

Inne działania niepożądane występujące z „częstością nieznaną”, zebrane poprzez zgłoszenia w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego winorelbina do obrotu i z badań klinicznych, wymieniono zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Szczegółowe informacje o działaniach niepożądanych

Działania niepożądane skategoryzowano według klasyfikacji 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).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często	Zakażenie bakteryjne, wirusowe lub grzybicze o różnej lokalizacji (w układzie oddechowym, moczowym, pokarmowym) o nasileniu lekkim do umiarkowanego, zwykle przemijające w wyniku właściwego leczenia
Niezbyt często	Ciężka posocznica czasami z niewydolnością narządów wewnętrznych Posocznica
Bardzo rzadko	Powikłana posocznica, niekiedy zakończona zgonem
Częstość nieznana	Posocznica neutropeniczna Zakażenie w przebiegu neutropenii G3-4

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, powodujące głównie neutropenię (G3:24,3%; G4:27,8%), ustępującą w ciągu 5 do 7 dni i nienasilającą się w okresie trwania Niedokrwistość (G3-4:7,4%)
Często	Małopłytkowość (G3-4:2,5%), rzadko ciężka
Częstość nieznana	Gorączka neutropeniczna, pancytopenia, leukopenia (G1-4)

Zaburzenia układu immunologicznego

Często	Reakcje alergiczne (reakcje skórne, reakcje ze strony układu oddechowego)
Rzadko	Ogólnoustrojowe reakcje alergiczne, takie jak wstrząs anafilaktyczny, anafilaksja lub reakcja rzekomoanafilaktyczna

Zaburzenia endokrynologiczne

Bardzo rzadko	Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
---------------	---

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Rzadko	Ciężka hiponatremia
Częstość nieznana	Jadłowstręt

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często	Zaburzenia neurologiczne (G3-4: 2,7%), w tym osłabienie głębokich odruchów ścięgniastych. Po długotrwałej chemioterapii notowano osłabienie kończyn dolnych
Często	Ciężkie parestezje z objawami czuciowymi i ruchowymi, które są zazwyczaj przemijające
Niezbyt często	Porażenna niedrożność jelit (patrz również, zaburzenia żołądka i jelit)
Bardzo rzadko	Zespół Guillaina-Barrégo
Częstość nieznana	Ból głowy, zawroty głowy, ataksja, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

Zaburzenia serca

Niezbyt często	Choroba niedokrwienności serca (dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, czasami zakończony zgonem), tachykardia, zaburzenia rytmu serca
Rzadko	Odwracalne zmiany w elektrokardiogramie, kołatanie serca
Częstość nieznana	Niewydolność serca

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często	Niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze, uderzenia gorąca i chłód obwodowy
Rzadko	Ciężkie niedociśnienie tętnicze, zapaść
Częstość nieznana	Zatorowość płucna

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często	Duszność i skurcz oskrzeli (tak jak w przypadku innych alkaloidów barwinka)
Rzadko	Śródmiąższowa choroba płuc
Częstość nieznana	Niewydolność oddechowa zakończona zgonem po wcześniejszej radioterapii Kaszel G1-2, Zespół ostrej niewydolności oddechowej, czasami prowadzący do zgonu

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często	Zapalenie przełyku, zapalenie jamy ustnej (G1-4: 15% w przypadku monoterapii). Nudności i wymioty (G 1-2:30,4% i G 3-4:2,2% w przypadku monoterapii) Zaparcie (G3-4:2,7% w przypadku monoterapii; G3-4: 4,1% w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w chemioterapii), sporadycznie postępujące do niedrożności porażennej jelit
Często	Biegunka, zwykle o nasileniu lekkim do umiarkowanego
Niezbyt często	Niedrożność porażenna jelit (patrz również, Zaburzenia układu nerwowego); Ciężka biegunka
Rzadko	Zapalenie trzustki
Częstość nieznana	Krwawienie z przewodu pokarmowego, ból brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często	Przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (G1~2) bez objawów klinicznych (AlAT w 27,6% przypadków, AspAT w 29,3% przypadków)
Częstość nieznana	Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często	Łysienie, zwykle o lekkim nasileniu (G3-4: 4,1% w przypadku monoterapii)
Często	Uogólnione reakcje skórne, świąd, pokrzywka
Częstość nieznana	Zespół erytrodysestezji dłoniowo-podeszwowej Przebarwienia skóry (serpentina hiperpigmentacja nadżylna)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często	Ból stawów (w tym ból szczęki), ból mięśni
--------	--

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny
Częstość nieznana	Niewydolność nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często	Podrażnienie żyły, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, w tym rumień, piekący ból, odbarwienie żyły, miejscowe zapalenie żyły (G 3-4:3,7% w przypadku monoterapii)
---------------	--

Często	Oslabienie, uczucie zmęczenia, gorączka, bóle o różnej lokalizacji, w tym ból w klatce piersiowej i ból w okolicy guza
Rzadko	Miejscowa martwica (Martwica w miejscu wstrzyknięcia)
Częstość nieznana	Dreszcze (G1-2)

Badania diagnostyczne

Częstość nieznana	Utrata masy ciała
-------------------	-------------------

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

Przedawkowanie może powodować ciężką depresję szpiku kostnego, z towarzyszącą gorączką i zakażeniami. Zgłaszano również porażenną niedrożność jelit.

W przypadku przedawkowania konieczne jest podjęcie leczenia objawowego ponieważ nie ma swoistej odtrutki dla winorelbiny. Działania te obejmują:

- ciągłą kontrolę parametrów życiowych i szczególnie uważną obserwację pacjenta
- codzienną morfologię krwi w celu wczesnego określenia potrzeby transfuzji, podania czynników wzrostu lub intensywnej opieki medycznej oraz oceny ryzyka zakażenia
- środki zapobiegające porażennej niedrożności jelit
- kontrolowanie czynności układu krążenia i czynności wątroby.

Powikłania związane z zakażeniem mogą być leczone antybiotykami o szerokim spektrum działania; porażenna niedrożność jelit – poprzez odbarczenie za pomocą zgłębnika.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Winorelbiny bis[(R,R)-winian], lub winorelbina, jest lekiem przeciwnowotworowym z grupy alkaloidów barwinka. Winorelbina, która jest substancją czynną produktu leczniczego Neocitec, w odróżnieniu od innych przedstawicieli tej grupy posiada zmodyfikowany strukturalnie katarantynowy fragment cząsteczki.

Winorelbina działa na układ mikrotubul tubuliny w komórce. Zapobiega ona polimeryzacji tubuliny i preferencyjnie przyłączając się do mikrotubul mitotycznych. Wpływ na mikrotubule aksonalne zaznacza się tylko przy dużych stężeniach substancji czynnej. Indukcja spiralizacji tubuliny jest mniejsza niż po zastosowaniu winkrystyny. Winorelbina hamuje podziały mitotyczne w fazie G2 i w fazie M, powodując śmierć komórki w interfazie lub podczas następnej fazy mitozy.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności winorelbiny u dzieci i młodzieży. Dane kliniczne z dwóch jednoramiennych badań II fazy, w których dożylną winorelbina podawano 33 i 46 pacjentom z populacji dzieci i młodzieży 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. Stosowano dawki dożylne 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). Profil działań toksycznych był porównywalny do notowanego u pacjentów dorosłych (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym jest duża i osiągała 21,2 L/kg (zakres: 7,5-39,7 L/kg), i wskazuje na znaczną dystrybucję w tkankach.

Stopień wiązania z białkami osocza jest niewielki (13,5%), jednak wiązanie z komórkami, zwłaszcza płytkami krwi, krwi jest silne (78%).

Winorelbina gromadzi się w tkance płucnej. Badanie materiału z biopsji wykazało, że stężenie w tkance płucnej jest 300 razy większe niż w surowicy. Nie stwierdzono obecności winorelbiny w ośrodkowym układzie nerwowym.

Liniowy charakter farmakokinetyki winorelbiny podawanej dożylnie wykazano do dawki 45 mg/m² pc.

Metabolizm

Wszystkie metabolity winorelbiny powstają w wyniku metabolizmu przed CYP3A4, izoformę cytochromu P450 oprócz 4-O-deacetylowinorelbiny, która prawdopodobnie jest tworzona przez karboksyloesterazy. Wszystkie metabolity winorelbiny zostały zidentyfikowane i tylko jeden z nich, 4-O-deacetylowinorelbina, główny metabolit winorelbiny we krwi, jest farmakologicznie czynny. Nie zaobserwowano żadnych wiązań (sprzężeń) glukuronidowych i sulfonowych.

Eliminacja

Po dożylnym wstrzyknięciu bolusa lub infuzji u ludzi winorelbina jest eliminowana z krwi w sposób trójwykładniczy. Następnie dochodzi do powolnej fazy eliminacji z długim okresem półtrwania w końcowej fazie eliminacji.

Średni okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi średnio około 40 godzin. Klirens krwi jest wysoki, osiąga wartość zbliżoną do klirensu wątrobowego i wynosi średnio 0,72 L/h/kg, w zakresie 0,32-1,26 L/h/kg. Wydalanie nerkowe niezmienionej winorelbiny jest niewielkie (<20% dawki). Wydalanie z żółcią jest główną drogą eliminacji zarówno metabolitów, jak i niezmienionej winorelbiny (głównego odzyskanego związku).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

U pacjentów z przerzutami do wątroby zmiany średniego klirensu winorelbiny występowały wyłącznie wtedy, gdy zajęte było ponad 75% wątroby.

Pierwsze badanie oceniało wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę winorelbiny. Badanie to zostało przeprowadzone u pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do wątroby i wykazało, że zmiana średniego klirensu winorelbiny występowała tylko wtedy, gdy wątroba była zajęta w ponad 75%. Przeprowadzono badanie fazy I farmakokinetyki z dostosowaniem dawki u pacjentów nowotworami i niewydolnością wątroby: u 6 pacjentów z umiarkowaną niewydolnością (bilirubina ≤ 2 x GGN i aminotransferazy ≤ 5 x GGN) leczonych dawkami do 25 mg/m² pc. i u 8 pacjentów z ciężką niewydolnością (bilirubina > 2x GGN i (lub) aminotransferazy > 5 x GGN) leczonych

dawkami do 20 mg/m² pc. Średni całkowity klirens w tych dwóch grupach pacjentów był podobny do wartości u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Oznacza to, że farmakokinetyka winorelbiny nie zmienia się u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Niemniej jednak, jako środek ostrożności zaleca się podawanie zmniejszonej dawki 20 mg/m² pc. i ścisłą kontrolę parametrów hematologicznych u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Nie badano wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę winorelbiny. Jednak ze względu na niewielki stopień wydalania przez nerki nie ma konieczności zmniejszania dawki w przypadku niewydolności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badanie produktu leczniczego Neocitec u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 70 lat) z niedrobnokomórkowym rakiem płuc wykazano, że wiek nie wpływa na farmakokinetykę winorelbiny. Mając jednak na uwadze zwiększoną wrażliwość pacjentów w podeszłym wieku, należy zachować ostrożność zwiększając dawkę produktu leczniczego Neocitec (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wykazano ścisłą korelację między stężeniem winorelbiny we krwi a zmniejszeniem liczby leukocytów i neutrofilów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra i przewlekła

Objawy przedawkowania u badanych zwierząt obejmowały utratę sierści, zaburzenia zachowania (wyczerpanie, senność), uszkodzenie płuc, utratę masy ciała i mniej lub bardziej wyraźną hipoplazję szpiku kostnego.

W badaniach toksyczności ostrej i przewlekłej zaobserwowano zależną od dawki mielotoksyczność u kilku gatunków zwierząt, wpływającą na wszystkie komórki szpiku kostnego. Sporadycznie dochodziło również do atrofii pęcherzyków limfatycznych i śledzionowych. W badaniach na zwierzętach wysokie dawki prowadziły do wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, co wskazywało na hepatotoksyczność.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Winorelbina wywołuje uszkodzenia chromosomów, ale nie wykazuje potencjału mutagennego w teście Ames.

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.

Toksyczny wpływ 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 leczniczego Neocitec nie należy rozcieńczać roztworami o odczynie zasadowym (ryzyko wytrącania osadu).
- Nie mieszać produktu leczniczego 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 leczniczy 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 leczniczym Neocitec a fiolkami z przezroczystego szkła, workami z PVC lub wykonanymi z octanu winylu oraz zestawami infuzyjnymi z drenem z PVC.

Produkt leczniczy 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.

Produkt leczniczy Neocitec należy podawać wyłącznie dożylnie. Bardzo ważne jest, aby przed rozpoczęciem infuzji sprawdzić, czy kaniula jest prawidłowo umieszczona w żyłę. W przypadku wycieku produktu leczniczego 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 leczniczego 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

06.02.2026 r.