

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Javlor 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml konsentrat inneholder 25 mg vinflunin (som ditartrat).

Et 2 ml hetteglass inneholder 50 mg vinflunin (som ditartrat).

Et 4 ml hetteglass inneholder 100 mg vinflunin (som ditartrat).

Et 10 ml hetteglass inneholder 250 mg vinflunin (som ditartrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat).

Klar og fargeløs til svak gul oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Javlor brukes som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert eller metastatisk overgangsepitelkarsinom i urinveiene etter at tidligere platinabasert regime har mislyktes.

Effekt og sikkerhet av vinflunin hos pasienter med funksjonsstatus ≥ 2 har ikke blitt undersøkt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Vinfluninbehandling bør startes under oppsyn av lege som er kvalifisert til å behandle pasienter med antineoplastisk kjemoterapi, og er forbeholdt avdelinger som er spesialisert innen administrering av cytotoxisk kjemoterapi.

Før hver behandlingssyklus skal det foretas en fullstendig blodtelling for å kontrollere absolutt antall av nøytrofile granulocytter (ANC), blodplater og hemoglobin, ettersom nøytropeni, trombocytopeni og anemi er vanlige bivirkninger av vinflunin.

Dosering

Anbefalt dose er 320 mg/m² vinflunin som en 20 minutters intravenøs infusjon hver tredje uke.

Ved WHO/ECOG-status (funksjonstilstand) på 1 eller funksjonstilstand på 0 med tidligere stråling av bekkenet bør behandlingen startes med en dose på 280 mg/m². Hvis det ikke oppstår hematologisk toksisitet i den første behandlingssyklusen som gjør at behandlingen blir forsinket eller dosen redusert, økes dosen til 320 mg/m² hver tredje uke i de neste behandlingssyklusene.

Anbefalte kombinasjonspreparater

Det anbefales at pasienten bruker laksantia, tilpasser kostholdet og starter opp med oral væskebehandling fra dag 1 til dag 5 eller 7, etter hver administrering av vinflunin. Dette for å unngå obstipasjon (se pkt. 4.4).

Doseutsettelse eller seponering pga. toksisitet

Tabell 1: Doseutsettelse for påfølgende behandlingscykluser pga. toksisitet

Toksisitet	Administrasjon på dag 1 av behandlingen
Nøytropeni (ANC < 1000/mm ³) eller trombocytopeni (blodplater < 100 000/mm ³)	- Utsett behandlingen til blodverdiene er blitt bedre (ANC ≥ 1000/mm ³ og blodplater ≥ 100 000/mm ³), og juster dosen etter behov (se tabell 2) - Avbryt behandlingen hvis blodverdiene ikke er blitt bedre innen to uker
Organtoksisitet: moderat, alvorlig eller livstruende	- Utsett behandlingen til blodverdiene er bedret til mild eller ingen toksisitet, eller til opprinnelig status ved "baseline", og juster dosen etter behov (se tabell 2) - Avbryt behandlingen hvis blodverdiene ikke er blitt bedre innen to uker
Iskemisk hjertesykdom hos pasienter med tidligere myokardinfarkt eller angina pectoris	- Seponering

Dosejusteringer pga. toksisitet

Tabell 2: Dosejusteringer pga. toksisitet

Toksisitet (NCI CTC v 2.0)*	Dosejustering				
	Vinflunin, første dose på 320 mg/m ²			Vinflunin, første dose på 280 mg/m ²	
	Første hendelse	Andre påfølgende hendelse	Tredje påfølgende hendelse	Første hendelse	Andre påfølgende hendelse
Nøytropeni, grad 4 (ANC < 500/mm ³) > 7 dager	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Endelig seponering av behandling	250 mg/m ²	Endelig seponering av behandling
Febril nøytropeni (ANC < 1000/mm ³ og feber ≥ 38,5 °C)					
Mukositt eller obstipasjon, grad 2 ≥ 5 dager eller grad ≥ 3 annen varighet ¹					
Annen toksisitet, grad ≥ 3 (alvorlig eller livstruende) (unntatt grad 3, oppkast eller kvalme ²)					

*NCI CTC-kriterier v2.0 (National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria version 2.0)

¹ NCI CTC grad 2 av obstipasjon er definert som behandlingskrevende (laksantia), grad 3 som en forstoppelse som krever manuell uthenting eller klystér, grad 4 som en obstruksjon eller toksisk megakolon. Mukositt grad 2 er definert som "moderat", grad 3 som "alvorlig" og grad 4 som "livstruende"

² NCI CTC grad 3 av kvalme er definert som ubetydelig inntak, krever væske intravenøst. Grad 3 av oppkast som ≥ 6 hendelser på 24 timer under forbehandling, eller behov for væske intravenøst.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Det er blitt utført en fase I-studie på farmakokinetikk og tolerabilitet hos pasienter med endrede leverfunksjonsresultater (se pkt. 5.2). Farmakokinetikken til vinflunin ble ikke endret hos disse pasientene, men basert på biologiske parametere i leveren etter administrasjon av vinflunin (gammaglutamyltransferase (GGT), transaminase, bilirubin), er doseringsanbefalingene som følger:

- Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter:

- med en protrombintid > 70 % NV (normal verdi) og som viser minst ett av følgende kriterier: [ULN (Upper Limit of Normal (øvre grense for normal verdi)) $<$ bilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN og/eller $1,5 \times$ ULN $<$ transaminaser $\leq 2,5 \times$ ULN og/eller ULN $<$ GGT $\leq 5 \times$ ULN].
- med transaminaser $\leq 2,5 \times$ ULN ($< 5 \times$ ULN kun ved levermetastaser).

- Anbefalt dose vinflunin er 250 mg/m² gitt én gang hver tredje uke hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) eller hos pasienter med en protrombintid ≥ 60 % NV og $1,5 \times$ ULN $<$ bilirubin $\leq 3 \times$ ULN og som viser minst ett av følgende kriterier: [transaminaser $>$ ULN og/eller GGT $> 5 \times$ ULN].

- Anbefalt dose vinflunin er 200 mg/m² gitt én gang hver tredje uke hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B) eller hos pasienter med en protrombintid ≥ 50 % NV og bilirubin $> 3 \times$ ULN og transaminaser $>$ ULN og GGT $>$ ULN.

Vinflunin er ikke blitt evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) eller hos pasienter med en protrombintid < 50 % NV eller med bilirubin $> 5 \times$ ULN eller med isolerte tilfeller av transaminaser $> 2,5 \times$ ULN ($\geq 5 \times$ ULN kun ved levermetastaser) eller med GGT $> 15 \times$ ULN.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I kliniske studier ble pasienter med kreatininclearance (CrCL) > 60 ml/min inkludert og behandlet med anbefalt dose.

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (40 ml/min \leq CrCL ≤ 60 ml/min) er anbefalt dose 280 mg/m² hver tredje uke.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (20 ml/min \leq CrCL < 40 ml/min) er anbefalt dose 250 mg/m² hver tredje uke (se pkt. 5.2).

For videre behandlingssykluser bør dosen justeres i tilfelle toksisitet, som vist i tabell 3 under.

Eldre pasienter (≥ 75 år)

Det er ikke nødvendig med aldersrelatert dosejustering hos pasienter som er under 75 år (se pkt. 5.2).

Dosene som anbefales hos pasienter som er minst 75 år, er som følger:

- Hos pasienter som er minst 75 år, men under 80 år, skal det gis en dose vinflunin 280 mg/m² hver 3. uke.
- Hos pasienter på 80 år og eldre skal det gis en dose vinflunin 250 mg/m² hver 3. uke.

For videre behandlingssykluser bør dosen justeres i tilfelle toksisitet, som vist i tabell 3 under:

Tabell 3: Dosejusteringer pga. toksisitet ved nedsatt nyrefunksjon eller hos eldre pasienter

Toksisitet (NCI CTC v2.0)*	Dosejustering			
	Vinflunin, første dose på 280 mg/m ²		Vinflunin, første dose på 250 mg/m ²	
	Første hendelse	Andre påfølgende hendelse	Første hendelse	Andre påfølgende hendelse
Nøytropeni, grad 4 (ANC $< 500/\text{mm}^3$) > 7 dager	250 mg/m ²	Endelig seponering av behandling	225 mg/m ²	Endelig seponering av behandling
Febril nøytropeni (ANC $< 1000/\text{mm}^3$ og feber $\geq 38,5$ °C)				
Mukositt eller obstipasjon, grad 2 ≥ 5 dager eller grad ≥ 3 uansett varighet ¹				
Annen toksisitet, grad ≥ 3 (alvorlig eller livstruende) (unntatt grad 3, oppkast eller kvalme ²)				

*NCI CTC-kriterier v2.0 (National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria version 2.0)

¹ NCI CTC grad 2 av obstipasjon er definert som behandlingskrevende (laksantia), grad 3 som en forstoppelse som krever manuell uthenting eller klystér, grad 4 som en obstruksjon eller toksisk megakolon. Mukositt grad 2 er definert som "moderat", grad 3 som "alvorlig" og grad 4 som "livstruende".

² NCI CTC grad 3 av kvalme er definert som ubetydelig inntak, krever væske intravenøst. Grad 3 av oppkast som ≥ 6 hendelser på 24 timer under forbehandling, eller behov for væske intravenøst.

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Javlor hos den pediatrike populasjonen.

Administrasjonsmåte

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Javlor må fortynnes før administrering. Javlor er kun til engangsbruk.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Javlor er KUN til intravenøs bruk.

Javlor må administreres via intravenøs infusjon over 20 minutter, og må ikke gis som rask intravenøs bolus.

Perifere slanger eller et sentralt kateter kan benyttes ved administrering av vinflunin. Hvis vinflunin infunderes via en perifer vene, kan vinflunin forårsake venøs irritasjon (se pkt. 4.4). Bruk av et sentralt kateter kan være best å bruke ved små eller skleroserte vener, lymfeødem eller ny venepunksjon på samme vene. Det er viktig å passe på at nålen er satt inn riktig før infusjonen starter for å unngå ekstravasiv administrering.

For å skylle venen må administrasjon av fortynnet Javlor alltid etterfølges av minst samme volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsning.

For detaljerte instruksjoner vedrørende administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre vinkaalkaloider.

Nylig (i løpet av de siste to ukene) eller pågående alvorlig infeksjon.

"Baseline" ANC $< 1500/\text{mm}^3$ ved første administrasjon, "baseline" ANC $< 1000/\text{mm}^3$ ved påfølgende administrasjoner (se pkt. 4.4).

Blodplater $< 100\,000/\text{mm}^3$ (se pkt. 4.4).

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hematologisk toksisitet

Nøyтроpeni, leukopeni, anemi og trombocytopeni er vanlige bivirkninger av vinflunin. En fullstendig blodtelling må gjøres før hver infusjon av vinflunin for å kontrollere ANC-, blodplate- og hemoglobinverdiene (se pkt. 4.3).

Oppstart av vinflunin er kontraindisert hos pasienter med "baseline" ANC $< 1500/\text{mm}^3$ eller blodplater $< 100\,000/\text{mm}^3$. Ved påfølgende administrasjoner er vinflunin kontraindisert hos pasienter med "baseline" ANC $< 1000/\text{mm}^3$ eller blodplater $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Anbefalt dose bør reduseres hos pasienter med hematologisk toksisitet (se pkt. 4.2).

Gastrointestinale forstyrrelser

Grad ≥ 3 av obstipasjon forekom hos 15,3 % av pasientene som ble behandlet. NCI CTC grad 3 av obstipasjon er definert som en forstoppelse som krever manuell uthenting eller klystér, grad 4 av obstipasjon som en obstruksjon eller toksisk megakolon. Obstipasjonen er reversibel, og kan forebygges med spesielle kostholdstiltak, slik som oralt væske- og fiberinntak, og ved administrasjon av laksantia, slik som stimulerende laksantia eller avføringsmidler, fra dag 1 til dag 5 eller 7 i behandlingssyklusen. Pasienter med høy risiko for obstipasjon (samtidig behandling med opiater,

peritonealt karsinom, abdominaltumor, tidligere større abdominalkirurgi) bør behandles med osmotisk virkende laksantia én gang daglig om morgenen før frokost fra dag 1 til dag 7.

Ved obstipasjon, grad 2, definert som krever laksantia, i 5 dager eller mer, eller grad ≥ 3 uansett varighet, må vinflunindosen justeres (se pkt. 4.2).

Ved gastrointestinal toksisitet av grad ≥ 3 (unntatt oppkast eller kvalme) eller ved mukositt (grad 2 i 5 dager eller mer, eller grad ≥ 3 uansett varighet) må dosen justeres. Grad 2 er definert som "moderat", grad 3 som "alvorlig" og grad 4 som "livstruende" (se tabell 2 under pkt. 4.2).

Hjertesykdom

Det er observert få forlengelser av QT-intervallet etter administrering av vinflunin. Denne effekten kan føre til økt risiko for ventrikulær arytmi, selv om det ikke er observert ventrikulær arytmi ved bruk av vinflunin. Vinflunin skal likevel brukes med forsiktighet hos pasienter med økt risiko for proarytmi (f.eks. kongestiv hjertesvikt, påvist forlengelse av QT-intervallet, hypokalemi) (se pkt. 4.8). Samtidig bruk av to eller flere legemidler mot forlengelse av QT-/QTc-intervallet anbefales ikke (se pkt. 4.5). Det anbefales å ta spesielle hensyn når vinflunin administreres til pasienter med tidligere myokardinfarkt/iskemi eller angina pectoris (se pkt. 4.8). Kardielle iskemiske hendelser kan forekomme, spesielt hos pasienter med underliggende hjertesykdommer. Pasienter som behandles med Javlor, må derfor nøye overvåkes av lege for å hindre forekomst av akutt hjertesykdom. Vær forsiktig ved behandling av pasienter som har hatt hjertesykdommer. Fordeler og risiko må regelmessig veies nøye opp mot hverandre. Seponering av Javlor bør vurderes hos pasienter som utvikler iskemisk hjertesykdom.

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)

Det er observert tilfeller av PRES etter administrering av vinflunin.

Typiske kliniske symptomer er, i varierende grad: nevrologiske (hodepine, forvirring, anfall, synsforstyrrelser), systemiske (hypertensjon) og gastrointestinale (kvalme, oppkast). Radiologiske tegn er unormal hvit substans i de bakre områdene av hjernen. Blodtrykket bør kontrolleres hos pasienter som utvikler symptomer på PRES. Det anbefales at diagnosen bekreftes med hjerneskanning.

Kliniske og radiologiske tegn forsvinner vanligvis raskt uten følgesykdommer etter avbrutt behandling.

Seponering av vinflunin bør vurderes hos pasienter som utvikler nevrologiske tegn på PRES (se pkt. 4.8).

Hyponatremi

Alvorlig hyponatremi, inkludert tilfeller forårsaket av utilstrekkelig utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH-syndrom), er observert ved bruk av vinflunin (se pkt 4.8). Derfor anbefales regelmessig overvåkning av serumnatriumnivåer ved behandling med vinflunin.

Nedsatt leverfunksjon

Anbefalt dose bør reduseres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Anbefalt dose bør reduseres hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre pasienter (≥ 75 år)

Anbefalt dose bør reduseres hos pasienter som er 75 år og eldre (se pkt. 4.2).

Interaksjoner

Samtidig bruk av potente hemmere eller potente induktorer av CYP3A4 med vinflunin bør unngås (se pkt. 4.5).

Administrasjon

Intratekal administrasjon av Javlor kan være fatalt.

Når infundert via en perifer vene, kan vinflunin forårsake venøs irritasjon av grad 1 (22 % av pasientene, 14,1 % av behandlingssyklusene), grad 2 (11,0 % av pasientene, 6,8 % av behandlingssyklusene) eller grad 3 (0,8 % av pasientene, 0,2 % av behandlingssyklusene). Alle tilfeller bedret seg raskt uten at behandlingen ble avsluttet. Instruksjoner for administrasjon må følges som beskrevet i pkt. 6.6.

Prevensjon

Menn og kvinner i fertil alder må bruke sikre prevensjonsmidler under behandlingen og i opptil 3 måneder etter siste administrasjon av vinflunin (se pkt. 4.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

In vitro-studier har vist at vinflunin verken induserer CYP1A2-, CYP2B6- eller CYP3A4-aktivitet eller hemmer CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4.

In vitro-studier har vist at vinflunin er et Pgp-substrat lik andre vinkaalkaloider, men med en lavere affinitet. Risiko for klinisk signifikante interaksjoner er derfor usannsynlig.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble observert hos pasienter når vinflunin ble kombinert med enten cisplatin, karboplatin, capecitabin eller gemcitabin.

Ingen farmakokinetiske interaksjoner ble observert hos pasienter når vinflunin ble kombinert med doksorubicin. Denne kombinasjonen ble imidlertid knyttet til en særlig høy risiko for hematologisk toksisitet.

En fase I-studie som vurderte effekten av ketokonazol-behandling (en potent CYP3A4-hemmer) på farmakokinetikken til vinflunin, indikerte at samtidig administrasjon av ketokonazol (400 mg oralt én gang daglig i 8 dager) resulterte i en økning på henholdsvis 30 % og 50 % av forekomsten av vinflunin og metabolitten 4-O-deacetyl-vinflunin (DVFL) i blodet.

Derfor bør samtidig bruk av vinflunin og potente CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, ketokonazol, itrakonazol og grapefruktjuice) eller sterke induktorer (f.eks. rifampicin og *hypericum perforatum* (johannesurt)) unngås, da disse kan øke eller redusere konsentrasjonene av vinflunin og DVFL (se pkt. 4.4 og 5.2).

Samtidig bruk av vinflunin og andre legemidler med en mulig effekt på forlengelsen av QT-/QTc-intervallet bør unngås (se pkt. 4.4).

En farmakokinetisk interaksjon mellom vinflunin og pegylert/liposomal doksorubicin ble observert, noe som førte til en tydelig økning i vinflunineksponering på 15 % til 30 % og en to til tre ganger tydelig reduksjon i doksorubicin AUC, mens konsentrasjonene av metabolitten til doksorubicinol ikke ble påvirket. Ifølge *in vitro*-studier kan slike endringer knyttes til adsorpsjon av vinflunin på liposomene og en modifisert blodfordeling av begge komponentene. Det er derfor viktig å være forsiktig ved bruk av slike kombinasjoner.

Det er antydnet en mulig interaksjon med paklitaksel og docetaksel (CYP3-substrater) i en *in vitro*-studie (lett hemming av metabolismen til vinflunin). Det er så langt ikke utført spesifikke kliniske studier på vinflunin med disse komponentene.

Samtidig bruk av opioider kan øke risikoen for obstipasjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Både mannlige og kvinnelige pasienter må bruke sikre prevensjonsmidler i opptil tre måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av vinflunin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist embryotoksisitet og teratogene effekter (se pkt. 5.3). Basert på resultatene fra dyrestudier og den farmakologiske virkningen av legemidlet foreligger det en potensiell risiko for embryonale og føtale misdannelser.

Vinflunin skal derfor ikke brukes under graviditet med mindre det er absolutt nødvendig. Hvis pasienten blir gravid under behandlingen, må pasienten informeres om risikoen for det ufødte barnet og følges nøye opp. Muligheten for genetisk rådgivning bør vurderes. Genetisk rådgivning anbefales også til pasienter som ønsker å få barn etter behandlingen.

Amming

Det er ikke kjent om vinflunin eller metabolittene utskilles i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensielt svært skadelige virkninger på spedbarn er amming ved behandling med vinflunin kontraindisert (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Pasienten bør få råd om oppbevaring av sæd før behandlingen på grunn av mulig irreversibel infertilitet som et resultat av vinfluninbehandlingen.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Javlor kan forårsake bivirkninger som tretthet/fatigue (svært vanlig) og svimmelhet (vanlig), som kan føre til liten eller moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal anbefales å ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever bivirkninger som kan ha påvirkning på evnen til å utføre disse aktivitetene (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene som er rapportert i to fase II-studier og ett fase III-studie hos pasienter med overgangsepitelkarsinom i urinveiene (450 pasienter behandlet med vinflunin), var hematologiske lidelser, hovedsakelig nøytropeni og anemi, gastrointestinale forstyrrelser, spesielt obstipasjon, anoreksi, kvalme, stomatitt/mukositt, oppkast, magesmerter og diaré, samt generelle lidelser som asteni/tretthet (fatigue).

Liste over bivirkninger i tabellformat

Bivirkninger er angitt nedenfor etter organklassesystem, frekvens og alvorlighetsgrad (NCI CTC, v2.0). Frekvens av bivirkninger defineres i samsvar med følgende konvensjoner: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4: Bivirkninger observert hos pasienter med overgangsepitelkarsinom i urinveiene som er behandlet med vinflunin	Organklassesystem	Frekvens	Bivirkninger	Dårligst NCI-grad per pasient (%)	
				Alle grader	Grad 3–4
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Vanlige	Nøytropen infeksjon	2,4	2,4
			Infeksjoner (virus, bakterier, sopp)	7,6	3,6
	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Nøytropen sepsis	0,2	0,2
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster	Mindre vanlige	Mindre vanlige	Tumorsmerter ^a	0,2	0,2

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Nøytropeni	79,6	54,6
		Leukopeni	84,5	45,2
		Anemi	92,8	17,3
		Trombocytopeni	53,5	4,9
	Vanlige	Febril nøytropeni	6,7	6,7
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhet	1,3	0,2
Endokrine sykdommer	Mindre vanlige	Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) ^a	0.4 ^b	0.4 ^b
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Hyponatremi	39,8	11,7
		Redusert appetitt	34,42	2,7
	Vanlige	Dehydrering	4,4	2,0
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Insomnia	5,1	0,2
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Perifer sensorisk nevropati	11,3	0,9
	Vanlige	Synkope	1,1	1,1
		Hodepine	6,2	0,7
		Svimmelhet	5,3	0,4
		Nevralgi	4,4	0,4
		Dysgeusi	3,3	0
		Nevropati	1,3	0
	Mindre vanlige	Perifer motorisk nevropati	0,4	0
Sjeldne	Posterior reversibel encefalopati-syndrom ^a	0,03 ^b	0,03 ^b	
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Visuell forstyrrelse	0,4	0
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Øreverk	1,1	0
	Mindre vanlige	Vertigo	0,9	0,4
		Tinnitus	0,9	0
Hjertesykdommer	Vanlige	Takykardi	1,8	0,2
	Mindre vanlige	Myokardiskemi	0,7	0,7
		Myokardinfarkt	0,2	0,2
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon	3,1	1,68
		Venetrombose	3,6	0,4
		Flebitt	2,4	0
		Hypotensjon	1,1	0,2
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Dyspné	4,2	0,4
		Hoste	2,2	0
	Mindre vanlige	Akutt respiratorisk stress-syndrom	0,2	0,2
		Faryngolaryngeale smerter	0,9	0
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Obstipasjon	54,9	15,1
		Abdominale smerter	21,6	4,7
		Oppkast	27,3	2,9
		Kvalme	40,9	2,9
		Stomatitt	27,1	2,7
		Diaré	12,9	0,9
		Vanlige	Ileus	2,7
	Dysfagi		2,0	0,4
	Sykdommer i munnhulen		4,0	0,2
	Dyspepsi		5,1	0,2
	Mindre vanlige	Svelgesmerter	0,4	0,2
		Mageforstyrrelser	0,8	0
		Øsofagitt	0,4	0,2
Gingivitt-sykdommer		0,7	0	
Hud- og	Svært vanlige	Alopeci	28,9	IA

underhudssykdommer	Vanlige	Utslett	1,8	0	
		Urtikaria	1,1	0	
		Pruritus	1,1	0	
		Hyperhidrose	1,1	0	
	Mindre vanlige	Tørr hud	0,9	0	
		Erytem	0,4	0	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi	16,7	3,1	
	Vanlige	Muskeltretthet	1,8	0,7	
		Artralgi	7,1	0,4	
		Ryggsmerter	4,9	0,4	
		Kjevesmerter	5,6	0	
		Ekstremitets-smerter	2,4	0	
		Skjelettsmerter	2,9	0	
		Muskelskjelett-smerter	2,7	0,2	
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Nyresvikt	0,2	0,2	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Asteni/tretthet (fatigue)	55,3	15,8	
		Reaksjoner på injeksjonsstedet	26,4	0,4	
		Pyreksi	11,7	0,4	
	Vanlige	Brystsmerter	4,7	0,9	
		Frysninger	2,2	0,2	
		Smerter	3,1	0,2	
		Ødem	1,1	0	
	Mindre vanlige	Ekstravasiv infusjon	0,7	0	
	Undersøkelser	Svært vanlige	Vektreduksjon	24,0	0,4
		Mindre vanlige	Transaminase-økning	0,4	0
Vektøkning			0,2	0	

^abivirkninger er rapportert etter markedsføring

^bhyppighet er beregnet på grunnlag av ikke-TCCU klinisk studie

Bivirkninger ved alle indikasjoner

Bivirkninger hos pasienter med overgangsepitelkarsinom i urinveiene og hos pasienter med andre sykdommer utenfor dette indikasjonsområdet og potensielt alvorlige bivirkninger eller som er en klasseeffekt av vinkaalkaloider, er beskrevet under:

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Nøytropeni grad 3/4 ble observert hos 43,8 % av pasientene. Alvorlig anemi og trombocytopeni var mindre vanlig (henholdsvis 8,8 og 3,1 %). Febril nøytropeni definert som ANC < 1000/mm³ og feber ≥ 38,5 °C av ukjent opprinnelse uten klinisk mikrobiologisk dokumentert infeksjon (NCI CTC, v2.0) ble observert hos 5,2 % av pasientene. Infeksjon med nøytropeni grad 3/4 ble observert hos 2,8 % av pasientene.

Totalt 8 pasienter (0,6 % av behandlet populasjon) døde av infeksjon som følge av komplikasjoner ved nøytropeni.

Gastrointestinale sykdommer

Obstipasjon er en klasseeffekt av vinkaalkaloider: 11,8 % av pasientene opplevde alvorlig obstipasjon under behandlingen med vinflunin. Ileus grad 3/4 hos 1,9 % av pasientene var reversibel ved medisinsk behandling. Obstipasjon behandles medikamentelt (se pkt. 4.4).

Nevrologiske sykdommer

Sensorisk perifer nevropati er en klasseeffekt av vinkaalkaloider. Totalt 0,6 % av pasienter opplevde grad 3. Alle ble bra i løpet av studien.

Sjeldne tilfeller av posterior reversibelt encefalopati syndrom er rapportert (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære sykdommer

Påvirkning av hjertefunksjonen er en kjent klasseeffekt av vinkaalkaloider. Totalt 0,5 % av pasientene opplevde myokardinfarkt eller iskemi, og de fleste av pasientene hadde en allerede eksisterende kardiovaskulær sykdom eller risikofaktorer for dette. En pasient døde av myokardinfarkt og en annen på grunn av hjertestans.

Få forlengelser av QT-intervallet er observert etter administrasjon av vinflunin.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Totalt 3,2 % av pasientene opplevde dyspné, men dette var sjelden alvorlig (grad 3/4: 1,2 %).

Det er rapportert om én pasient med bronkospasme etter behandling med vinflunin for en annen lidelse fra listen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Den største toksiske effekten ved en overdose vinflunin er beinmargssupresjon med risiko for alvorlig infeksjon.

Det finnes ingen kjente antidoter for vinfluninoverdose. Ved en overdose må pasienten innlegges ved en spesialavdeling, og vitale funksjoner må overvåkes nøye. Andre passende tiltak må iverksettes, hovedsakelig blodoverføringer, administrasjon av antibiotika og vekstfaktorer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, vinkaalkaloider og analoger, ATC-kode: L01CA05

Virkningsmekanisme

Vinflunin bindes til tubulin ved eller i nærheten av vinkabindesetene og hemmer polymerisering til mikrotubuli, som resulterer i hemming av tråddannelse, forstyrrelse av mikrotubulidynamikk, mitotisk arrest og apoptose. *In vivo* viser vinflunin signifikant antitumoraktivitet mot et bredt spekter av humane transplantater hos mus, både i form av forlenget overlevelse og hemming av tumorvekst.

Klinisk effekt og sikkerhet

En fase III-studie og to fase II-studier støtter bruk av Javlor i behandling av avansert eller metastatisk overgangsepitelkarsinom i urinveiene som andrelinjebehandling etter at tidligere platinabasert regime har mislyktes.

I de to kliniske, åpne, enkeltarmede fase II-multisenterstudiene ble totalt 202 pasienter behandlet med vinflunin.

I en klinisk åpen, kontrollert fase III-multisenterstudie ble 253 pasienter randomisert til behandling med vinflunin + BSC (best supportive care) og 117 pasienter til BSC-armen. Median generell overlevelse i behandlingsintensjonspopulasjonen (Intention to treat, ITT) var på 6,9 måneder (vinflunin + BSC) mot 4,6 måneder (BSC), men forskjellen var ikke statistisk signifikant. Hasardraten var 0,88 (95 % KI 0,69, 1,12). En statistisk signifikant effekt ble imidlertid observert for progresjonsfri overlevelse. Den mediane progresjonsfrie overlevelsen (PFS) var på 3,0 måneder (vinflunin + BSC) sammenlignet med 1,5 måneder (BSC) (p = 0,0012).

En forhåndsspesifisert multivariatanalyse ble i tillegg utført på ITT-populasjonen, og denne viste at vinflunin hadde en statistisk signifikant behandlingseffekt ($p = 0,036$) på generell overlevelse når prognostiske faktorer (funksjonstilstand, visceral innvekst, alkaliske fosfataser, hemoglobin, stråling av bekkenet) ble tatt med i vurderingen; hasardrate 0,77 (95 % KI 0,61, 0,98). En statistisk signifikant forskjell på generell overlevelse ($p = 0,040$) ble også observert i den gitte populasjonen (som ekskluderte 13 pasienter med klinisk signifikant protokollbrudd ved "baseline" som ikke kvalifiserte til behandling); hasardrate 0,78 (95 % KI 0,61, 0,99). Denne populasjonen anses å være den mest relevante for effektivitetsanalyse, fordi den reflekterer populasjonen som er tiltenkt behandlingen på best mulig måte.

Effekt ble påvist hos både pasienter som tidligere hadde brukt cisplatin, og pasienter som ikke hadde brukt cisplatin.

I den gitte populasjonen viste undergruppeanalyser hos pasienter med tidligere cisplatinbehandling kontra BSC for generell overlevelse (OS) en HR på (95 % KI) = [0,64 (0,40–1,03); $p = 0,0821$] ved fravær av tidligere cisplatinbehandling og en HR på (95 % KI) = [0,80 (0,60–1,06); $p = 0,1263$] ved tilstedeværelse av tidligere cisplatinbehandling. Når dette ble justert for prognostiske faktorer, viste analyser av generell overlevelse i pasientundergruppene uten eller ved bruk av tidligere cisplatin, en HR på henholdsvis (95 % KI) = [0,53 (0,32–0,88); $p = 0,0143$] og en HR på (95 % KI) = [0,70 (0,53–0,94); $p = 0,0174$].

I undergruppeanalyser av tidligere cisplatinbehandling sammenlignet med BSC for progresjonsfri overlevelse (PFS) var resultatene: HR på (95 % KI) = [0,55 (0,34–0,89); $p = 0,0129$] ved fravær av tidligere cisplatinbehandling, og en HR på (95 % KI) = [0,64 (0,48–0,85); $p = 0,0040$] ved tilstedeværelse av tidligere cisplatinbehandling. Når dette ble justert for prognostiske faktorer, viste analyser av progresjonsfri overlevelse i pasientundergruppene uten eller ved tidligere bruk av cisplatin, en HR på henholdsvis (95 % KI) = [0,51 (0,31–0,86); $p = 0,0111$] og en HR på (95 % KI) = [0,63 (0,48–0,84); $p = 0,0016$].

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Javlor i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av urinveis- eller blærekreft samt behandling av brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til vinflunin er lineær innenfor de anbefalte administreringsdosene (fra 30 mg/m² til 400 mg/m²) hos kreftpasienter.

Blodets eksponering for vinflunin (AUC) korrelerer signifikant med alvorlighetsgraden av leukopeni, nøytropeni og tretthet (fatigue).

Distribusjon

Vinflunin er moderat bundet til humane plasmaproteiner ($67,2 \pm 1,1$ %) med et forhold mellom plasma og blodkonsentrasjoner på $0,80 \pm 0,12$. Proteinbinding omfatter hovedsaklig lipoproteiner og serumalbuminer med høy tetthet, og mettes ikke i de vinfluninkonsentrasjonene som er observert hos pasienter. Binding til alfa-1-syreglykoprotein og til blodplater er ubetydelig (< 5 %).

Sluttvolumet for distribusjon er stort, $2\,422 \pm 676$ liter (cirka 35 l/kg), noe som antyder omfattende fordeling i vev.

Biotransformasjon

Alle identifiserte metabolitter er dannet av cytokrom CYP3A4-isoenzymet, unntatt 4-O-deacetylvinflunin (DVFL) som er den eneste aktive metabolitten og hovedmetabolitten i blod som er dannet av flere esteraser.

Eliminasjon

Vinflunin elimineres multieksponentielt med en terminal halveringstid ($t_{1/2}$), opp mot 40 timer. DVFL dannes saktere og elimineres saktere enn vinflunin ($t_{1/2}$ cirka 120 timer).

Utskilling av vinflunin og metabolittene skjer via avføring (2/3) og urin (1/3).

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av en populasjon på 372 pasienter (656 farmakokinetiske profiler), var total blodclearance 40 l/t med lav inter- og intra-individuell variabilitet (henholdsvis 25 % og 8 %, uttrykt som variasjonskoeffisient).

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Det ble ikke observert noen endring av farmakokinetikken til vinflunin og DVFL hos 25 pasienter med ulik grad av nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Dette ble videre bekreftet av den populasjonsfarmakokinetiske analysen (fravær av sammenheng mellom vinflunin-clearance og biologiske markører på nedsatt leverfunksjon). Dosejusteringer anbefales imidlertid likevel hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

En farmakokinetisk fase I-studie ble utført i 2 grupper hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon klassifisert ut fra beregnet kreatininclearance-verdier (CrCL): gruppe 1 (n=13 pasienter) med moderat svikt ($40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} \leq 60 \text{ ml/min}$) og gruppe 2 (n=20 pasienter) med alvorlig svikt ($20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCL} < 40 \text{ ml/min}$). Det farmakokinetiske resultatet av denne studien antydte en reduksjon av vinflunin-clearance når CrCL ble redusert. Dette bekreftes ytterligere av den populasjonsfarmakokinetiske analysen (56 pasienter med CrCL mellom 20 ml/min og 60 ml/min), som viste at vinflunin-clearance påvirkes av kreatininclearance-verdien (Cockcroft- og Gault-formelen). Dosejusteringer anbefales hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre (≥ 75 år)

En farmakokinetisk fase I-studie av vinflunin ble utført hos eldre pasienter (n = 46). Vinflunindoser ble justert i henhold til 3 aldersgrupper som vist under:

Alder (år)	Antall pasienter	Vinflunin (mg/m ²)
[70–75[17	320
[75–80[15	280
≥ 80	14	250

Vinflunin-clearance ble betraktelig redusert hos pasienter ≥ 80 år, sammenliknet med en kontrollgruppe med yngre pasienter < 70 år. Farmakokinetikken til vinflunin ble ikke endret hos pasienter $70 \leq$ alder < 75 år og $75 \leq$ alder < 80 år.

Basert på både farmakokinetikk og sikkerhetsdata anbefales dosereduksjoner hos de eldre gruppene: $75 \leq$ alder < 80 år, og alder ≥ 80 år. For videre behandlingssykluser bør dosen justeres i tilfelle toksisitet (se pkt. 4.2).

Annet

I henhold til den populasjonsfarmakokinetiske analysen hadde verken kjønn eller funksjonsstatus (ECOG-score) på virkning på vinflunin-clearance, som er direkte proporsjonal til kroppsoverflaten.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Distribusjonsstudier med bildebehandlingsmetoder av radioaktiv vinflunin hos rotter har vist at nivåene i lunger, nyrer, lever, spyttkjertler, endokrine kjertler og mage/tarm-kanalen raskt var høyere enn nivået i blod.

Prekliniske data viste moderat til alvorlig nøytropeni og lett anemi hos alle artene som ble testet, med levertoksisitet hos hunder og rotter (karakterisert ved doseavhengige økninger i levertransaminaser og levernekrose/hepatocellulære endringer ved høye doser). Disse toksiske effektene var doserelaterte og helt ut eller delvis reversible etter en restitusjonsperiode på 1 måned. Vinflunin induserte ikke perifer nevropati hos dyr.

Vinflunin er påvist å være klastogenisk (induserer kromosombrudd) i *in vivo*-mikronukleustest hos rotter, og er påvist å være mutagen og klastogen i en muselymfomtest (uten metabolsk aktivering).

Det karsinoge potensialet til vinflunin er ikke undersøkt.

I reproduksjonsstudier var vinflunin embryotoksisk og teratogen hos kaniner og teratogen hos rotter. I løpet av pre- og postnatale utviklingsstudier hos rotter førte vinflunin til misdannelser av uterus og vagina hos 2 hunner. I tillegg ble det sett negativ påvirkning på paring og/eller ovulaimplantering og markert reduksjon i antallet *befruktninger*.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

3 år.

Fortynnet oppløsning

Kjemisk og fysisk stabilitet av fortynnet legemiddel er som følger:

- beskyttet mot lys i polyetylen- eller polyvinylklorid-infusjonspose i opptil 6 dager i kjøleskap (2 °C – 8 °C), eller i opptil 24 timer ved 25 °C.
- utsatt for lys i polyetylen- eller polyvinylklorid-infusjonssett i opptil 1 time ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør dette legemidlet brukes umiddelbart etter fortynning. Dersom legemidlet ikke tas i bruk umiddelbart, er det brukers ansvar å overholde oppbevaringstider og -betingelser. Denne perioden skal normalt ikke vare lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2°C – 8°C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Legemidlet leveres i klare hetteglass, type I, lukket med en gummipropp av grå butyl eller svart klorobutyl som er dekket med en aluminiumsførsegling og en hette. Hvert hetteglass inneholder enten 2 ml (50 mg vinflunin), 4 ml (100 mg vinflunin) eller 10 ml (250 mg vinflunin) konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelser: 1 og 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle forholdsregler for klargjøring og administrasjon.

Vinflunin er et cytotoxisk antineoplastisk legemiddel, og som med andre potensielt toksiske forbindelser, må en være svært forsiktig ved bruk av Javlor. Prosedyrer for korrekt håndtering og destruering av antineoplastiske legemidler må følges. Alle overføringsprosedyrer krever at aseptisk teknikk overholdes, helst ved å bruke en avtrekkshette for loddrett laminær strøm. Javlor infusjonsvæske, oppløsning skal bare klargjøres og administreres av personale som har hatt opplæring i riktig bruk av cytotoxiske midler. Personale som er gravide skal ikke håndtere Javlor. Bruk av hansker, beskyttelsesbriller og beskyttende klær anbefales.

Hvis oppløsningen kommer i kontakt med hud, må huden vaskes umiddelbart med såpe og vann. Hvis oppløsningen kommer i kontakt med slimhinner, må de skylles grundig med vann.

Fortynning av konsentratet

Volumet av Javlor (konsentrat) som samsvarer med beregnet dose av vinflunin skal blandes i en 100 ml pose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning. Glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsning kan også brukes. Fortynnet oppløsning skal beskyttes mot lys frem til administrasjon (se pkt. 6.3).

Administrasjonsmetode

Javlor er KUN til intravenøs bruk.

Javlor er kun til engangsbruk.

Etter fortynningen av Javlor-konsentratet administreres infusjonsvæsken, oppløsning på følgende måte:

- En venøs tilgang må opprettes for en 500 ml pose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsoppløsning, i en stor vene, fortrinnsvis i øvre del av underarmen eller med sentralt venekateter. Venene i håndryggen og vener nær ledd bør unngås.
- Den intravenøse infusjonen startes med halvparten av posen som inneholder 500 ml av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsning, dvs. 250 ml, med en fri strømningshastighet for å skylle venen.
- Javlor-infusjonsoppløsningen skal være koblet til sideinjeksjonsporten, nærmest 500 ml-posen for å fortynne Javlor ytterligere under administrasjon.
- Javlor-infusjonsoppløsningen skal infunderes over 20 minutter.
- Infusjonssettet må sjekkes ofte, og forholdsregler må brukes gjennom hele infusjonen for å unngå ekstravasal infusjon.
- Etter at infusjonen er fullført, skal de resterende 250 ml av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsningen eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsningen som er i posen, kjøres med en strømningshastighet på 300 ml/t. For å skylle venen må administrasjon av Javlor-infusjonsoppløsning alltid etterfølges av minst samme volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsning.

Destruering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoxiske legemidler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
F-92100 Boulogne
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/550/001-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. september 2009

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Pierre Fabre Médicament Production
Etablissement Aquitaine Pharm International
Avenue du Béarn
F-64320 Idron
Frankrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRNGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Javlor 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
vinflunin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Én ml konsentrat inneholder 25 mg vinflunin (som ditartrat).

Ett 2 ml hetteglass inneholder 50 mg vinflunin (som ditartrat).

Ett 4 ml hetteglass inneholder 100 mg vinflunin (som ditartrat).

Ett 10 ml hetteglass inneholder 250 mg vinflunin (som ditartrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass med 2 ml

10 hetteglass med 2 ml

1 hetteglass med 4 ml

10 hetteglass med 4 ml

1 hetteglass med 10 ml

10 hetteglass med 10 ml

50 mg /2 ml

100 mg /4 ml

250 mg /10 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

KUN til intravenøs bruk etter fortykning.

Dødelig ved bruk av andre administrasjonsveier.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum: Håndteres med forsiktighet

8. UTLØPSDATO

Utl.dato:

Les pakningsvedlegget for informasjon om holdbarhet av fortynnet legemiddel.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.



Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pierre Fabre Médicament
45, Place Abel Gance
F-92100 Boulogne
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/09/550/001(eske med 1 hetteglass 2 ml med grå gummipropp)
EU/1/09/550/002 (eske med 10 hetteglass à 2 ml med grå gummipropp)
EU/1/09/550/003 (eske med 1 hetteglass à 4 ml med grå gummipropp)
EU/1/09/550/004 (eske med 10 hetteglass à 4 ml med grå gummipropp)
EU/1/09/550/005 (eske med 1 hetteglass à 10 ml med grå gummipropp)
EU/1/09/550/006 (eske med 10 hetteglass à 10 ml med grå gummipropp)
EU/1/09/550/007 (eske med 1 hetteglass à 2 ml med svart gummipropp)
EU/1/09/550/008 (eske med 10 hetteglass à 2 ml med svart gummipropp)
EU/1/09/550/009 (eske med 1 hetteglass à 4 ml med svart gummipropp)
EU/1/09/550/010 (eske med 10 hetteglass à 4 ml med svart gummipropp)
EU/1/09/550/011 (eske med 1 hetteglass à 10 ml med svart gummipropp)
EU/1/09/550/012 (eske med 10 hetteglass à 10 ml med svart gummipropp)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Javlor 25 mg/ml sterilt konsentrat
vinflunin
KUN i.v. bruk, etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Se pakningsvedlegg

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg / 2 ml
100 mg / 4 ml
250 mg / 10 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Javlor 25 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning vinflunin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Javlor er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Javlor
3. Hvordan du bruker Javlor
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Javlor
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Javlor er og hva det brukes mot

Javlor inneholder virkestoffet vinflunin, som tilhører en gruppe kreftlegemidler som kalles vinkaalkaloider. Disse legemidlene virker inn på veksten av kreftceller ved å stanse celledelingen, slik at cellene dør (cytotoksisitet).

Javlor brukes til å behandle kreft i blære og urinveiene på et utviklet stadium eller med metastaser, når tidligere behandling med platinabaserte legemidler har mislyktes.

2. Hva du må vite før du bruker Javlor

Bruk ikke Javlor:

- dersom du er allergisk overfor virkestoffet (vinflunin) eller overfor andre vinkaalkaloider (vinblastin, vinkristin, vindesin, vinorelbin),
- dersom du nylig har hatt (de siste 2 ukene) eller har en alvorlig infeksjon,
- dersom du ammer,
- dersom antallet hvite blodceller og/eller blodplater er for lavt.

Advarsler og forsiktighetsregler

Informert legen din:

- dersom du har lever-, nyre- eller hjerteproblemer,
- dersom du opplever nevrologiske symptomer slik som hodepine, endret mental tilstand som kan lede til forvirring og koma, kramper, uklart syn og høyt blodtrykk, for da kan du kanskje ikke ta dette legemidlet,
- dersom du tar andre medisiner som er nevnt under "Bruk av andre legemidler sammen med Javlor",
- dersom du har forstoppelse, eller behandles med legemidler mot smerter (opioider), hvis du har kreft i bukhulen, eller har hatt kirurgiske inngrep i bukhulen,
- dersom du ønsker å gjøre en kvinne gravid (se "Graviditet, amming og fertilitet" nedenfor).

Antall blodceller vil bli kontrollert jevnlig før og under behandlingen, siden et lavt antall blodceller er en svært vanlig bivirkning ved bruk av Javlor.

Forstoppelse er en svært vanlig bivirkning av Javlor. For å forebygge forstoppelse kan du få avføringsmidler.

Barn og ungdom

Javlor skal ikke brukes hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Javlor

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Spesielt må du informere legen din dersom du bruker medisiner som inneholder noen av følgende virkestoffer:

- ketokonazol og itrakonazol, som brukes til å behandle soppinfeksjoner,
- opioider, som brukes til å behandle smerter,
- ritonavir, som brukes til å behandle HIV-infeksjon
- doksorubicin og pegylert liposomalt doksorubicin, som brukes til å behandle visse krefttyper,
- rifampicin, som brukes mot tuberkulose eller hjernehinnebetennelse,
- urtepreparater som inneholder *Hypericum Perforatum* (johannesurt), som brukes til å behandle lette til moderate depresjoner.

Inntak av Javlor sammen med mat og drikke

Du må informere legen din hvis du drikker grapefruktjuice siden det kan øke virkningen av Javlor.

Du bør drikke vann og spise fiberrik mat.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er kvinne eller mann i fertil alder, må du bruke sikre prevensjonsmidler under behandlingen og i 3 måneder etter siste dose med Javlor.

Du skal ikke få Javlor hvis du er gravid, med mindre det er absolutt nødvendig.

Du må ikke amme mens du blir behandlet med Javlor.

Rådfør deg med lege hvis du ønsker å gjøre en kvinne gravid. Du kan søke råd om oppbevaring av sæd før du starter behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Javlor kan forårsake bivirkninger som tretthet og svimmelhet. Du må ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du opplever bivirkninger, som har innvirkning på konsentrasjons- og reaksjonsevnen.

3. Hvordan du bruker Javlor

Dose

Den anbefalte dosen med Javlor hos voksne pasienter er 320 mg/m² kroppsoverflate (beregnes av legen basert på din høyde og vekt). Behandlingen vil bli gjentatt hver tredje uke.

Legen vil justere startdosen med Javlor basert på din alder og fysiske form og i bestemte situasjoner:

- Hvis du tidligere har hatt stråling av bekkenet
- Hvis du har moderate eller alvorlige nyreproblemer
- Hvis du har leverproblemer

Dersom du opplever enkelte bivirkninger under behandling, kan legen din redusere dosen med Javlor, utsette eller avbryte behandlingen.

Hvordan Javlor blir gitt

Javlor vil bli gitt av kvalifisert helsepersonell som en intravenøs infusjon (drypp i en vene) over 20 minutter. Javlor må ikke gis intratekalt (i ryggraden).

Javlor er et konsentrat som må fortynnes før det gis (administrasjon).

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér straks legen din dersom du opplever noen av de alvorlige bivirkningene nedenfor mens du behandles med Javlor:

- feber og/eller frysninger som kan være tegn på infeksjon
- brystmerter som kan være tegn på hjerteinfarkt
- forstoppelse som ikke går over ved behandling med avføringsmidler (laksativ behandling)
- hodepine, endret mental tilstand som kan føre til forvirring og koma, kramper, uklart syn og høyt blodtrykk, som kan være tegn på en nevrologisk forstyrrelse som "posterior reversibelt encefalopati syndrom"(se pkt. 2, Advarsler og forsiktighetsregler).

Andre bivirkninger kan omfatte:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- smerter i buken, kvalme, oppkast
- obstipasjon, diaré
- betennelse i slimhinnen i munnhulen
- tretthet (kronisk), muskelsmerter
- manglende berøringssans
- vekttap, nedsatt appetitt
- hårtap
- reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter, rødhet, hevelse)
- feber
- lavt antall hvite blodceller, røde blodceller og/eller blodplater (sett i blodprøve)
- lavt nivå av natrium i blodet (hyponatremi)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- frysninger, svettetokter
- allergi, dehydrering, hodepine, hudutslett, kløe
- fordøyelsesproblemer, smerter i munnhulen, på tungen samt tannpine, endret smakssans
- muskeltretthet, kjevesmerter, smerter i armer og ben, ryggmerter, leddsmerter, muskelsmerter, skjelettsmerter, øreverk
- svimmelhet, søvnvansker, forbigående bevisstløshet
- problemer med kroppsbevegelser
- raske hjerteslag, økt blodtrykk, lavt blodtrykk
- pusteproblemer, hoste, brystmerter
- hevelser i armer, hender, føtter, ankler, ben eller andre deler av kroppen
- betennelse i vene (flebitt)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- synsforstyrrelser
- tørr hud, rødhet i huden
- muskelkontraksjonslidelser
- halssmerter, tannkjøttlidelser
- vektøkning
- problemer med urinveiene
- ringing eller susing i ørene (tinnitus)
- økning av leverenzymer (sett i blodprøve).

- "Utilstrekkelig utskillelse av antidiuretisk hormon", som er en tilstand som gir lavt nivå av natrium i blodet
- svulstsmarter

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Javlor

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglasset og på esken etter Utl.dato. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Det er ikke sannsynlig at du vil bli bedt om å oppbevare denne medisinen selv. Oppbevaringsbetingelser er angitt i delen beregnet på medisinsk helsepersonell.

Uåpnede hetteglass:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Fortynnet oppløsning:

Fortynnet oppløsning må brukes umiddelbart.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Javlor

- Virkestoff er vinflunin: Hver ml med konsentrat inneholder 25 mg vinflunin (som ditartrat).
Ett hetteglass med 2 ml inneholder 50 mg vinflunin (som ditartrat).
Ett hetteglass med 4 ml inneholder 100 mg vinflunin (som ditartrat).
Ett hetteglass med 10 ml inneholder 250 mg vinflunin (som ditartrat).
- Andre innholdsstoffer er vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Javlor ser ut og innholdet i pakningen:

Javlor er en klar og fargeløs til svak gul løsning. Den leveres i et klart hetteglass som inneholder 2 ml, 4 ml eller 10 ml konsentrat. Hetteglasset lukkes med en gummipropp. Hver pakning inneholder 1 eller 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pierre Fabre Médicament
45 place Abel Gance
F-92100 Boulogne
Frankrike

Tilvirker

Pierre Fabre Médicament Production
Etablissement Aquitaine Pharm International
Avenue du Béarn
F-64320 Idron
Frankrike

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

BRUKSANVISNING

Generelle forholdsregler for klargjøring og administrasjon.

Vinflunin er et cytotoxisk antineoplastisk legemiddel, og som for andre potensielt toksiske forbindelser, må en være svært forsiktig ved bruk av Javlor. Prosedyrer for korrekt håndtering og destruering av antineoplastiske legemidler må følges. Alle overføringsprosedyrer krever at aseptisk teknikk overholdes, helst ved å bruke en avtrekkshette for loddrett laminær strøm (LAF-benk). Javlor skal bare klargjøres og administreres av personale som har hatt opplæring i riktig bruk av cytotoxiske midler. Personale som er gravide skal ikke håndtere Javlor. Javlor er kun til engangsbruk. Bruk av hansker, beskyttelsesbriller og beskyttende klær anbefales.

Hvis oppløsningen kommer i kontakt med hud, må huden vaskes umiddelbart med såpe og vann. Hvis oppløsningen kommer i kontakt med slimhinner, må de skylles grundig med vann.

Fortynning av konsentratet

Volumet av Javlor (konsentrat) som samsvarer med beregnet dose av vinflunin skal blandes i en 100 ml pose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning. Glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsning kan også brukes. Fortynnet oppløsning skal beskyttes mot lys frem til administrasjon.

Administreringsmåte

Javlor er KUN til intravenøs bruk.

Javlor er kun til engangsbruk.

Etter fortynningen av Javlor-konsentratet administreres infusjonsvæsken, oppløsning på følgende måte:

- En venøs tilgang må opprettes for en 500 ml pose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) injeksjonsoppløsning, i en stor vene, fortrinnsvis i øvre del av underarmen eller med sentralt venekateter.
- Venene i håndryggen og vener nær ledd bør unngås.
- Den intravenøse infusjonen startes med halvparten av posen som inneholder 500 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsning, dvs. 250 ml, med en fri strømningshastighet for å skylle venen.
- Javlor-infusjonsoppløsningen skal være koblet til sideinjeksjonsporten, nærmest 500 ml-posen for å fortynne Javlor ytterligere under administrasjon.
- Javlor-infusjonsoppløsningen skal infunderes over 20 minutter.
- Infusjonssettet må sjekkes ofte, og forholdsregler må brukes gjennom hele infusjonen for å unngå ekstravasal infusjon.
- Etter at infusjonen er fullført, skal de resterende 250 ml av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsning som er i posen, kjøres med en strømningshastighet på 300 ml/t. For å skylle venen må administrasjon av Javlor-

infusjonsløsning alltid etterfølges av minst samme volum med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsoppløsning eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsoppløsning.

Destruering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav for cytotoksiske legemidler.

Oppbevaringsbetingelser:

Uåpnede hetteglass:

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Fortynnet oppløsning:

Kjemisk og fysisk stabilitet av fortynnet legemiddel er som følger:

- beskyttet mot lys i polyetylen- eller polyvinylklorid-infusjonsposer i opptil 6 dager i kjøleskap (2 °C – 8 °C), eller i opptil 24 timer ved 25 °C.
- utsatt for lys i polyetylen- eller polyvinylklorid-infusjonssett i opptil 1 time ved 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør dette legemidlet brukes umiddelbart etter fortynning. Dersom legemidlet ikke tas i bruk umiddelbart, er det brukers ansvar å overholde oppbevaringstider og -betingelser. Denne perioden skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre fortynningen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten (PSUR) for Javlor har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Sikkerhetsinformasjonen som kom frem i denne rapporteringsperioden samsvarer generelt med den kjente sikkerhetsprofilen til vinflunin. Selv om det ikke er funnet noen nye sikkerhetsaspekter, foreslo innehaveren av markedsføringstillatelsen to endringer i produktinformasjonen.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen har foreslått å legge til en advarsel til pkt. 4.4 i preparatomtalen angående risiko for hyponatremi, inkludert tilfeller som skyldes utilstrekkelig utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH-syndrom), som var identifisert som en risiko i foregående PSUR, og som stod på listen over bivirkninger i preparatomtalen. På bakgrunn av den høye frekvensen av hyponatremi grad 3 eller 4 (11,7 %), som kan ha dødelig utfall, den negative innvirkningen av hyponatremi på overlevelsen hos kreftpasienter og muligheten for at hyponatremi gir sekveler relatert til sentralnervesystemet (f.eks. forvirring, anfall), ble dette forslaget godkjent.

Videre har innehaveren av markedsføringstillatelsen foreslått mindre endringer i listen over bivirkninger i pkt. 4.8 i preparatomtalen for å sikre konsekvens i kodifiseringen av disse reaksjonene. Endringene får ingen betydning for frekvenskategoriene knyttet til listen over bivirkninger, bortsett fra «perifer sensorisk nevropati», som er oppgradert fra vanlige til svært vanlige og «tumorsmerter», som nå er kategorisert som mindre vanlige (frekvens var tidligere ikke kjent). Ingen nye bivirkninger er lagt til, og ingen bivirkninger er tatt bort, annet enn «anoreksi», som er reklassifisert som « redusert appetitt». Disse endringene anses som akseptable.

CHMP (Komitéen for legemidler til mennesker) er enig i de vitenskapelige konklusjonene fra PRAC.

Grunnlag for å anbefale endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for Javlor mener CHMP at nytte-/risikoforholdet av legemidler som inneholder virkestoffet VINFLUNIN DITARTRAT er positivt, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen.