

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Javlor 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat innehåller 25 mg vinflunin (som ditartrat).

En 2 ml injektionsflaska innehåller 50 mg vinflunin (som ditartrat).

En 4 ml injektionsflaska innehåller 100 mg vinflunin (som ditartrat).

En 10 ml injektionsflaska innehåller 250 mg vinflunin (som ditartrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).

Klar, färglös till blekt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Javlor är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna patienter med avancerad eller metastaserande övergångsepitelcancer i urotelet efter behandlingssvikt med platinum-innehållande behandling.

Vinflunins effekt och säkerhet har inte studerats hos patienter med performance status ≥ 2 .

4.2 Dosering och administreringsätt

Vinfluninbehandling ska initieras under överinseende av en läkare med erfarenhet av cancerbehandling och är ämnat för avdelningar specialiserade inom administrering av cytostatika.

Före varje behandlingscykel ska adekvat monitorering av full blodstatus utföras för att bekräfta absolut neutrofilantal (ANC), trombocyter och hemoglobin eftersom neutropeni, trombocytopeni och anemi är vanliga biverkningar av vinflunin.

Dosering

Rekommenderad dos är 320 mg/m^2 vinflunin som en 20-minuters intravenös infusion var tredje vecka.

Vid fall av WHO/ECOG performance status (PS) på 1 eller PS 0 och tidigare bäckenstrålning ska behandlingen påbörjas med en dos på 280 mg/m^2 . I avsaknad av hematologisk toxicitet under första cykeln, med behandlingsförsening eller dosreduktion, ökas dosen till 320 mg/m^2 var tredje vecka för följande cykler.

Rekommenderad samtidig administrering

För att förhindra förstoppning rekommenderas laxativa och dietåtgärder inklusive riklig tillförsel av dryck från dag 1 till dag 5 eller 7 efter varje vinfluninadministrering (se avsnitt 4.4).

Uppskjutande av dos eller avbrytande av behandling på grund av toxicitet

Tabell 1: Uppskjutande av påföljande behandlingscykler på grund av toxicitet

Toxicitet	Administrering 1:a behandlingsdagen
Neutropeni (ANC < 1000/mm ³) eller trombocytopeni (trombocyter < 100 000/mm ³)	<ul style="list-style-type: none"> – Skjuta upp dosen tills återhämtning skett (ANC ≥ 1000/mm³ och trombocyter ≥ 100000/mm³) och om nödvändigt justera dosen (se tabell 2). – Utsättning av behandlingen om återhämtning ej skett inom två veckor.
Organtoxicitet: måttlig, allvarlig eller livshotande	<ul style="list-style-type: none"> – Skjuta upp dosen tills återhämtning till mild eller ingen toxicitet eller till initialvärde, och justera dosen om nödvändigt (se tabell 2). – Utsättning av behandlingen om återhämtning ej skett inom två veckor.
Ischemisk hjärtsjukdom hos patienter med anamnes på hjärtinfarkt eller angina pectoris.	– Utsättning av behandlingen.

Dosjustering på grund av toxicitet

Tabell 2: Dosjustering på grund av toxicitet

Toxicitet (NCI CTC v 2.0)*	Dosjustering				
	Initial dos av vinflunin på 320 mg/m ²			Initial dos av vinflunin på 280 mg/m ²	
	Första biverkning	Samma biverkning för andra gången	Samma biverkning för tredje gången	Första biverkning	Samma biverkning för andra gången
Neutropeni grad 4 (ANC < 500/mm ³) > 7 dagar	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Definitiv utsättning av behandlingen	250 mg/m ²	Definitiv utsättning av behandlingen
Febril neutropeni (ANC < 1000/mm ³ och feber ≥ 38,5°C)					
Mukosit eller förstoppning grad 2 ≥ 5 dagar eller grad ≥ 3 oavsett duration ¹					
Någon annan toxicitet grad ≥ 3 (allvarlig eller livshotande) (utom grad 3 av kräkning eller illamående ²)					

*National Cancer Institute, common toxicity criteria version 2.0 (NCI-CTC v 2.0))

¹ NCI CTC förstoppning av grad 2 kräver laxativ, grad 3 definieras som en obstipation som kräver manuell plockning eller lavemang, grad 4 definieras som en obstruktion eller toxisk megakolon. Mukosit av grad 2 definieras som "måttlig", grad 3 som "allvarlig" och grad 4 som "livshotande".

² NCI CTC illamående av grad 3 definieras som oförmåga till vätskeintag, som kräver intravenös vätsketillförsel. Kräkning av grad 3 definieras som ≥ 6 episoder under 24 timmar trots premedicinering, eller behov av intravenös vätsketillförsel.

Speciella patientpopulationer

Patienter med nedsatt leverfunktion

En fas I-studie avseende farmakokinetik och tolerabilitet hos patienter med förändrat leverfunktionstest har slutförts (se avsnitt 5.2). Farmakokinetiken för vinflunin ändrades inte hos dessa patienter. Dock är dosrekommendationen enligt följande, baserat på biologiska leverparametermodifieringar efter administrering av vinflunin (gammaglutamyltransferas (GGT), transaminaser, bilirubin):

- Ingen dosjustering krävs hos patienter:
 - med en protrombintid $> 70\%$ av normalvärdet (NV) och med åtminstone ett av följande kriterier: [ULN (upper limit of normal - övre normalvärdesgränsen) $<$ bilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN och/eller $1,5 \times$ ULN $<$ transaminaser $\leq 2,5 \times$ ULN och/eller ULN $<$ GGT $\leq 5 \times$ ULN].
 - med transaminaser $\leq 2,5 \times$ ULN ($< 5 \times$ ULN endast i fall av levermetastaser).
- Rekommenderad dos av vinflunin är 250 mg/m^2 administrerat en gång var tredje vecka hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad A) eller patienter med en protrombintid $\geq 60\%$ av NV och $1,5 \times$ ULN $<$ bilirubin $\leq 3 \times$ ULN och med åtminstone ett av följande kriterier: [transaminaser $>$ ULN och/eller GGT $> 5 \times$ ULN].
- Rekommenderad dos av vinflunin är 200 mg/m^2 administrerat en gång var tredje vecka hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad B) eller patienter med en protrombintid $\geq 50\%$ av NV och bilirubin $> 3 \times$ ULN och transaminaser $>$ ULN och GGT $>$ ULN.

Vinflunin har inte utvärderats hos patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh grad C) eller patienter med en protrombintid $< 50\%$ av NV eller med bilirubin $> 5 \times$ ULN eller med isolerade transaminaser $> 2,5 \times$ ULN ($\geq 5 \times$ ULN endast vid fall av levermetastaser) eller med GGT $> 15 \times$ ULN.

Patienter med nedsatt njurfunktion

I kliniska studier var patienter med CrCl (kreatininclearance) $> 60 \text{ ml/min}$ inkluderade och behandlade med rekommenderad dos.

Till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ($40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$) är rekommenderad dos 280 mg/m^2 en gång var tredje vecka.

Till patienter med svår njurfunktionsnedsättning ($20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$) är rekommenderad dos 250 mg/m^2 var tredje vecka (se avsnitt 5.2).

För ytterligare behandlingscykler ska dosen justeras vid fall av toxicitet, såsom framgår av tabell 3 nedan.

Äldre patienter (≥ 75 år)

Ingen dosjustering på grund av ålder krävs för patienter under 75 år (se avsnitt 5.2).

De doser som rekommenderas till patienter från och med 75 års ålder är följande:

- till patienter mellan 75 och 80 år ska dosen 280 mg/m^2 var tredje vecka ges.
- till patienter i åldern 80 år och äldre ska dosen 250 mg/m^2 var tredje vecka ges.

För ytterligare cykler ska dosen justeras vid fall av toxicitet, såsom framgår av tabell 3 nedan:

Tabell 3: Dosjusteringar på grund av toxicitet hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos äldre patienter.

Toxicitet (NCI CTC v 2.0)*	Dosjustering			
	Initial dos av vinflunin på 280 mg/m ²		Initial dos av vinflunin på 250 mg/m ²	
	Första biverkning	Samma biverkning för andra gången	Första biverkning	Samma biverkning för andra gången
Neutropeni grad 4 (ANC < 500/mm ³) > 7 dagar	250 mg/m ²	Definitiv utsättning av behandlingen	225 mg/m ²	Definitiv utsättning av behandlingen
Febril neutropeni (ANC < 1000/mm ³ och feber ≥ 38,5°C)				
Mukositt eller förstoppning grad 2 ≥ 5 dagar eller grad ≥ 3 oavsett duration ¹				
Någon annan toxicitet grad ≥3 (allvarlig eller livshotande) (utom grad 3 av kräkning eller illamående ²)				

*National Cancer Institute, common toxicity criteria version 2.0 (NCI-CTC v 2.0)

¹NCI CTC förstoppning av grad 2 kräver laxativ, grad 3 definieras som en obstipation som kräver manuell plockning eller lavemang, grad 4 definieras som en obstruktion eller toxisk megakolon. Mukositt av grad 2 definieras som "måttlig", grad 3 som "allvarlig" och grad 4 som "livshotande".

²NCI CTC illamående grad 3 definieras som oförmåga till vätskeintag, som kräver intravenös vätsketillförsel. Kräkning av grad 3 definieras som ≥ 6 episoder under 24 timmar trots premedicinering eller behov av intravenös vätsketillförsel.

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Javlor för en pediatrik population.

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Javlor måste spädas före administrering. Javlor är enbart ämnat för engångsbruk.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Javlor FÅR ENBART ges intravenöst.

Javlor ska ges som 20 minuters intravenös infusion och får INTE ges som snabb intravenös bolus.

Perifer nål eller central kateter kan användas för administrering av vinflunin. När infusion sker via en perifer ven kan vinflunin inducera venös irritation (se avsnitt 4.4). Vid fall av små eller sklerotiska vener, lymfödem eller nylig venpunktur i samma ven kan central kateter vara att föredra. För att undvika extravasation är det viktigt att säkerställa att nålen är i korrekt läge innan infusionen startar.

För att skölja venen ska administrering av utspädd Javlor alltid följas av åtminstone samma volym av natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) lösning för infusion eller glukos 50 mg/ml (5%) lösning för infusion. För detaljerade instruktioner om administrering se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot andra vinkaalkaloider.

Pågående svår infektion eller svår infektion de senaste 2 veckorna.

ANC innan behandlingsstart $< 1500/\text{mm}^3$ vid första administrering, initialvärde ANC $< 1000/\text{mm}^3$ för påföljande administreringar (se avsnitt 4.4).

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

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Hematologisk toxicitet

Neutropeni, leukopeni, anemi och trombocytopeni är vanliga biverkningar av vinflunin. Adekvat monitorering av komplett blodstatus ska utföras för att verifiera ANC-värdet samt trombocyt- och hemoglobinvärden före varje vinflunininfusion (se avsnitt 4.3).

Att inleda behandling med vinflunin är kontraindicerat hos patienter med initialvärde ANC $< 1500/\text{mm}^3$ eller trombocyter $< 100\,000/\text{mm}^3$. För påföljande administreringar är vinflunin kontraindicerat till patienter med initialvärde ANC $< 1000/\text{mm}^3$ eller trombocyter $< 100\,000/\text{mm}^3$. Den rekommenderade dosen ska sänkas till patienter med hematologisk toxicitet (se avsnitt 4.2).

Gastrointestinala besvär

Förstoppning av grad 3 inträffade hos 15,3% av behandlade patienter. NCI CTC grad 3 förstoppning definieras som en förstoppning som kräver manuell plockning eller lavemang. Förstoppning av grad 4 definieras som en obstruktion eller toxisk megakolon. Förstoppning är reversibelt och kan förebyggas med särskilda dietåtgärder som tillförsel av dryck och intag av fibrer, och genom administrering av laxativ såsom tarmstimulerande medel eller medel som mjukar upp avföringen, från dag 1 till dag 5 eller 7 i behandlingscykeln. Patienter som löper hög risk för förstoppning (vid samtidig administrering av opiater, peritonealt carcinom, resistens i buken, före större kirurgiskt ingrepp i magen) ska medicineras med ett osmotiskt laxativ från dag 1 till dag 7 en gång dagligen på morgonen före frukost. Vid fall av grad 2 förstoppning, definierat som förstoppning som kräver laxativ, i 5 dagar eller mer, eller grad ≥ 3 oavsett duration, ska vinflunindosen justeras (se avsnitt 4.2).

Vid fall av någon gastrointestinal toxicitet av grad ≥ 3 (förutom kräkning eller illamående) eller mukositet (grad 2 i 5 dagar eller mer, eller grad ≥ 3 oavsett duration) krävs dosjustering. Grad 2 definieras som ”måttlig”, grad 3 som ”allvarlig” och grad 4 som ”livshotande” (se tabell 2 i avsnitt 4.2).

Hjärtbesvär

Ett fåtal fall av förlängningar av QT-intervallet har observerats efter administrering av vinflunin. Denna effekt kan leda till en ökad risk för ventrikulära arrytmier. Ventrikulära arrytmier har dock inte observerats med vinflunin, men användningen ska ändå ske med försiktighet till patienter med ökad proarytmisk risk (t ex kronisk hjärtsvikt, anamnes på förlängning av QT-intervallet, hypokalemi) (se avsnitt 4.8). Samtidig användning av två eller flera läkemedel som kan förlänga QT/QTc-intervallet rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Särskild uppmärksamhet rekommenderas när vinflunin administreras till patienter med tidigare myokardinfarkt/ischemi eller angina pectoris (se avsnitt 4.8). Ischemiska hjärtbesvär kan inträffa, särskilt hos patienter som har en underliggande hjärtsjukdom. Därför ska patienter som behandlas med Javlor noggrant följas av läkaren med avseende på hjärtbiverkningar. Försiktighet ska iaktas hos patienter med en anamnes på hjärtsjukdom och risk/nytta-balansen ska regelbundet utvärderas grundligt. För patienter som utvecklar kardiell ischemi ska utsättning av behandlingen övervägas.

Posteriort reversibelt encefalopatiskt syndrom (PRES)

Fall av posteriot reversibelt encefalopatiskt syndrom (PRES) har observerats efter administrering av vinflunin.

Typiska kliniska symtom är, i varierande grad, neurologiska (huvudvärk, förvirring, kramp, synrubbingar), systemiska (hypertoni) och gastrointestina (illamående, kräkning).

Radiologiska tecken är abnormaliteter i vitsubstans posteriot i hjärnan. Blodtrycket måste kontrolleras hos patienter som utvecklar symtom på PRES. För att bekräfta diagnosen rekommenderas radiologisk undersökning av hjärnan.

Kliniska och radiologiska symtom försvann vanligtvis snabbt utan sviter när behandlingen avslutats. Det bör övervägas att avbryta behandlingen med vinflunin till patienter som uppvisar neurologiska symtom på PRES (se avsnitt 4.8).

Hyponatremi

Allvarlig hyponatremi inkluderat fall av inadekvat ADH-sekretion (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion SIADH) har observerats vid behandling med vinflunin (se avsnitt 4.8). Därför rekommenderas regelbunden mätning av natrium nivåerna i blodet vid behandling med vinflunin.

Nedsatt leverfunktion

Den rekommenderade dosen ska reduceras till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Den rekommenderade dosen ska reduceras till patienter med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre patienter (≥ 75 år)

Den rekommenderade dosen ska reduceras till patienter som är 75 år och äldre (se avsnitt 4.2).

Interaktioner Samtidig användning av potenta hämmare eller potenta inducerare av CYP3A4 med vinflunin ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Administrering

Intratekal administrering av Javlor kan vara fatalt.

Vid infusion av vinflunin via en perifer ven kan vinflunin inducera venös irritation av grad 1 (22% av patienterna, 14,1% av cyklerna), grad 2 (11,0% av patienterna, 6,8% av cyklerna) eller grad 3 (0,8% av patienterna, 0,2% av cyklerna). Samtliga fall klingade av snabbt utan att behandlingen behövde avbrytas.

Instruktioner för administrering ska följas så som beskrivs i avsnitt 6.6.

Antikonception

Män och kvinnor i fertil ålder ska använda effektiva preventivmetoder under behandling, och i upp till tre månader efter den sista vinfluninadministreringen (se avsnitt 4.6).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro-studier har visat att vinflunin varken hade inducerande effekt på aktiviteten av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 eller hämmande effekt på CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 och CYP3A4.

In vitro-studier har visat att vinflunin är ett Pgp-substrat, liksom övriga vinkaalkaloider, men med lägre affinitet. Kliniskt signifikanta interaktioner föreligger därför sannolikt inte. Inga farmakokinetiska interaktioner har noterats när vinflunin kombinerats med antingen cisplatin, carboplatin, capecitabin eller gemcitabin.

Ingen farmakokinetisk interaktion observerades när vinflunin kombinerades med doxorubicin. Denna kombination var dock förknippad med en särskilt hög risk för hematologisk toxicitet.

En fas I-studie där effekten av ketokonazolbehandling (en potent CYP3A4-hämmare) på vinflunins farmakokinetik utvärderades, indikerade att samtidig administrering med ketokonazol (400 mg oralt en gång dagligen i 8 dagar) resulterade i en ökning av blodexponering för vinflunin och dess metabolit 4-O-deacetyl-vinflunin (DVFL) på 30 respektive 50%.

Därför ska samtidig användning av vinflunin och potenta CYP3A4-hämmare (såsom ritonavir, ketokonazol, itrakonazol och grapefruktjuice) eller inducerare (såsom rifampicin och *Hypericum perforatum* (Johannesört)) undvikas eftersom de kan öka eller minska koncentrationerna av vinflunin och DVFL (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Samtidig användning av vinflunin med andra läkemedel som förlänger QT/QTc-intervallet ska undvikas (se avsnitt 4.4).

En farmakokinetisk interaktion mellan vinflunin och pegylerat/liposomalt doxorubicin har observerats, vilket resulterade i en 15% till 30%, dvs en tydlig, ökning av vinfluninexponeringen och en 2- till 3-faldig minskning av doxorubicins AUC, medan koncentrationen av doxorubicinols metabolit inte påverkades. Enligt en *in vitro*-studie kan sådana förändringar bero på adsorption av vinflunin till liposomerna och en ändrad bloddistribution av båda substanserna. Försiktighet ska därför iakttas när denna kombination används.

En möjlig interaktion med paklitaxel och docetaxel (CYP3-substrat) har föreslagits utifrån en *in vitro*-studie (lätt inhibering av vinflunins metabolism). Inga särskilda kliniska studier med vinflunin i kombination med dessa substanser har hittills utförts.

Samtidig användning av opioider kan öka risken för förstoppning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Manlig och kvinnlig antikonception

Både manliga och kvinnliga patienter ska använda adekvata preventivmetoder upp till tre månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med vinflunin saknas. Djurstudier har visat embryotoxicitet och teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Baserat på resultaten från djurstudier och läkemedlets farmakologiska verkan föreligger en potentiell risk för embryofetala abnormaliteter.

Vinflunin ska därför endast användas under graviditet då det är absolut nödvändigt. Om graviditet inträffar under behandling ska patienten informeras om riskerna för det ofödda barnet och monitoreras noggrant. Möjligheten till genetisk rådgivning ska övervägas. Detta rekommenderas också för patienter som vill skaffa barn efter behandling.

Amning

Det är okänt om vinflunin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. På grund av risken för mycket skadliga effekter på barnet är amning under behandling med vinflunin kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Information om spermiekonsivering ska ges innan behandling påbörjas, på grund av risken för irreversibel infertilitet orsakad av behandling med vinflunin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Javlor kan orsaka biverkningar som trötthet (mycket vanligt) och yrsel (vanligt) vilket kan ha liten eller måttlig inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska dock rådås att inte framföra fordon eller använda maskiner om de upplever någon biverkning som kan påverka förmågan att utföra dessa aktiviteter (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I två fas II-studier och en fas III-studie på patienter med övergångsepitelcancer i urotolet (450 patienter behandlade med vinflunin) var de vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna som rapporterades hematologiska rubbningar, huvudsakligen neutropeni och anemi; gastrointestinala biverkningar, särskilt förstoppning, anorexi, illamående, stomatit/mukositis, kräkningar, buksmärta och diarré, och allmänna besvär som asteni/trötthet.

Lista över biverkningar

Biverkningar listas nedan per organklass, frekvens och svårighetsgrad (NCI CTC version 2.0). Biverkningarnas frekvens definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4 Biverkningar observerade hos patienter med övergångsepitelcancer i urotolet behandlade med vinflunin

Organklass	Frekvens	Biverkning	Svårast NCI-grad per patient (%)	
			Alla grader	Grad 3-4
Infektioner och infestationer	Vanliga	Neutropen infektion	2,4	2,4
		Infektioner (virus, bakterie, svamp)	7,6	3,6
	Mindre vanliga	Neutropen sepsis	0,2	0,2
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade	Mindre vanliga	Tumörsmärta	0,2	0,2
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Neutropeni	79,6	54,6
		Leukopeni	84,5	45,2
		Anemi	92,8	17,3
		Trombocytopeni	53,5	4,9
	Vanliga	Febril neutropeni	6,7	6,7
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet	1,3	0,2
Endokrina systemet	Mindre vanliga	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH) ^a	0,4 ^b	0,4 ^b
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hyponatremi	39,8	11,7
		Minskad aptit	34,2	2,7
	Vanliga	Dehydrering	4,4	2,0
Psykiska störningar	Vanliga	Insomnia	5,1	0,2
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Perifer sensorisk neuropati	11,3	0,9

	Vanliga	Synkope	1,1	1,1
		Huvudvärk	6,2	0,7
		Yrsel	5,3	0,4
		Neuralgi	4,4	0,4
		Dysgeusi	3,3	0
		Neuropati	1,3	0
	Mindre vanliga	Perifer motorisk neuropati	0,4	0
	Sällsynta	Posteriort reversibelt encefalopatiskt syndrom ^a	0.03 ^b	0.03 ^b
Ögon	Mindre vanliga	Synstörningar	0,4	0
Öron och balansorgan	Vanliga	Öronvärk	1,1	0
	Mindre vanliga	Vertigo	0,9	0,4
		Tinnitus	0,9	0
Hjärtat	Vanliga	Takykardi	1,8	0,2
	Mindre vanliga	Myokardischemi	0,7	0,7
		Myokardinfarkt	0,2	0,2
Blodkärl	Vanliga	Hypertension	3,1	1,6
		Ventrombos	3,6	0,4
		Flebit	2,4	0
		Hypotension	1,1	0,2
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Dyspné	4,2	0,4
		Hosta	2,2	0
	Mindre vanliga	Akut respiratoriskt distressyndrom	0,2	0,2
		Faryngolaryngeal smärta	0,9	0
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Förstoppning	54,9	15,1
		Buksmärta	21,6	4,7
		Kräkning	27,3	2,9
		Illamående	40,9	2,9
		Stomatit	27,1	2,7
		Diarré	12,9	0,9
	Vanliga	Ileus	2,7	2,2
		Dysfagi	2,0	0,4
		Munhålebesvär	4,0	0,2
		Dyspepsi	5,1	0,2
	Mindre vanliga	Odynofagi	0,4	0,2
		Magsäcksproblem	0,8	0
		Esofagit	0,4	0,2
		Gingivala besvär	0,7	0
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Alopeci	28,9	Ej relevant
	Vanliga	Hudutslag	1,8	0
		Urtikaria	1,1	0
		Pruritus	1,1	0
		Hyperhidros	1,1	0
	Mindre vanliga	Torr hud	0,9	0
		Erytem	0,4	0
Muskuloskeletal a systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi	16,7	3,1
	Vanliga	Muskelsvagheter	1,8	0,7
		Artralgi	7,1	0,4

		Ryggsmärta	4,9	0,4
		Käksmärta	5,6	0
		Smärta i extremiteter	2,4	0
		Bensmärta	2,9	0
		Muskuloskeletal smärta	2,7	0,2
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Njursvikt	0,2	0,2
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Asteni/trötthet	55,3	15,8
		Reaktioner på injektionsstället	26,4	0,4
		Pyrexia	11,7	0,4
	Vanliga	Bröstmärta	4,7	0,9
		Frossa	2,2	0,2
		Smärta	3,1	0,2
		Ödem	1,1	0
Mindre vanliga	Extravasation	0,7	0	
Undersökningar	Mycket vanliga	Viktminskning	24,0	0,4
	Mindre vanliga	Transaminas-stegring	0,4	0
		Viktökning	0,2	0

^a biverkningar inrapporterade efter introduktion på marknaden.

^b frekvensberäkningen baserad på klinisk prövning på annan indikation än den som anges i avsnitt 4.1.

Biverkningar vid samtliga indikationer

Biverkningar som inträffat hos patienter med övergångsepitelcancer i urotelet och hos patienter med andra sjukdomar än denna indikation, samt potentiellt allvarliga biverkningar som är klasseffekter för vinkaalkaloider, beskrivs nedan:

Blodet och lymfsystemet

Neutropeni av grad 3/4 observerades hos 43,8% av patienterna. Svår anemi och trombocytopeni var mindre vanligt (8,8 respektive 3,1%). Febril neutropeni definierad som ANC < 1000/mm³ och feber ≥ 38,5°C av okänd anledning utan kliniskt mikrobiologiskt dokumenterad infektion (NCI CTC version 2.0) noterades hos 5,2% av patienterna. Infektion med neutropeni av grad 3/4 observerades hos 2,8% av patienterna.

Totalt avled 8 patienter (0,6% av den behandlade populationen) av infektion som en komplikation i samband med neutropeni.

Magtarmkanalen

Förstoppning är en klasseffekt för vinkaalkaloider: 11,8% av patienterna upplevde svår förstoppning under behandling med vinflunin. Ileus av grad 3/4 som rapporterades hos 1,9% av patienterna var reversibel efter medicinsk behandling. Förstoppning kan hanteras med medicinsk behandling (se avsnitt 4.4).

Centrala och perifera nervsystemet

Sensorisk perifer neuropati är en klasseffekt för vinkaalkaloider. Grad 3 upplevdes av 0,6% av patienterna. Alla återhämtade sig under studien.

Sällsynta fall av posteriovert reversibelt encefalopatiskt syndrom har rapporterats (se avsnitt 4.4).

Hjärtkärlbesvär

Kardiella effekter är kända klasseffekter för vinkaalkaloider. Myokardinfarkt eller ischemi upplevdes av 0,5% av patienterna. De flesta av dem hade en underliggande hjärtkärlsjukdom eller riskfaktorer. En patient avled efter myokardinfarkt och en annan på grund av hjärt-lungstillestånd.

Ett fåtal fall av förlängningar av QT-intervallet har observerats efter administrering av vinflunin.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Dyspné inträffade hos 3,2% av patienterna men var sällan allvarlig (grad 3/4: 1,2%).

Bronkospasm rapporterades hos en patient som behandlades med vinflunin på annan indikation.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Den huvudsakliga toxiska effekten av en överdos av vinflunin är benmärgssuppression med risk för svår infektion.

Det finns ingen känd antidot för överdosering av vinflunin. Vid fall av överdosering ska patienten vårdas på specialistavdelning och vitala funktioner ska monitoreras noggrant. Andra nödvändiga åtgärder ska vidtas som blodtransfusion, administrering av antibiotika och tillväxtfaktorer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatiska/cytotoxiska medel vinca-alkaloider, ATC-kod L01CA05

Verkningsmekanism

Vinflunin binder till tubulin vid eller nära vinkabindningsställena och hämmar dess polymerisation till mikrotubuli, vilket resulterar i "treadmilling suppression", störningar i dynamiken i mikrotubuli, stoppad mitos och apoptos. *In vivo* uppvisar vinflunin signifikant antitumöraktivitet mot ett brett spektrum av humana xenograft hos möss både avseende förlängd överlevnad och hämning av tumörtillväxt.

Klinisk effekt och säkerhet

En fas III-studie och två fas II-studier stöder användningen av Javlor för behandling av avancerad eller metastaserande övergångsepitelcancer i urotolet som andrahandsterapi efter terapivikt med en tidigare platinumbehandling.

I två öppna multicenterstudier i fas II, med en behandlingsarm, behandlades totalt 202 patienter med vinflunin.

I en öppen kontrollerad multicenterstudie i fas III randomiserades 253 patienter till behandling med vinflunin + bästa tillgängliga behandling ("best supportive care", BSC) och 117 patienter till armen med enbart BSC. Mediantiden för total överlevnad var 6,9 månader (vinflunin+BSC) mot 4,6 månader (BSC), men skillnaden var inte statistiskt signifikant; hazard ratio 0,88 (95% KI 0,69 - 1,12). En statistiskt signifikant effekt sågs dock på progressionsfri överlevnad. Mediantid för progressionsfri överlevnad var 3,0 månader (vinflunin+BSC) mot 1,5 månader (BSC) (p=0,0012).

Dessutom visade en förutbestämd multivariat-analys som utfördes på "intention-to-treat"-populationen att vinflunin hade en statistiskt signifikant behandlingseffekt (p=0,036) på total överlevnad när hänsyn togs till olika prognosfaktorer (Performance Status, spridning till viscera, alkaliska fosfataser, hemoglobin, strålbehandling av bäckenet); hazard ratio 0,77 (95% KI 0,61 - 0,98). En statistiskt signifikant skillnad i total överlevnad (p=0,040) sågs också i den evaluerbara populationen (som exkluderade 13 patienter med kliniskt betydelsefulla protokollavvikelser vid behandlingsstart och som därför inte var evaluerbara för behandling); hazard

ratio 0,78 (95% KI 0,61 - 0,99). Detta anses vara den mest relevanta populationen för effektanalys, eftersom den tydligast återspeglar den population som är tänkt att behandlas.

Effekt visades både hos patienter med eller utan tidigare cisplatinanvändning. I den evaluerbara populationen visade subgruppsanalyser enligt den tidigare cisplatinanvändningen jämfört med BSC för total överlevnad en hazard ratio (HR) (95% KI) = [0,64 (0,40 – 1,03); p=0,0821] i frånvaro av tidigare behandling med cisplatin och en HR (95% KI) = [0,80 (0,60 – 1,06); p=0,1263] när cisplatin tidigare använts. Efter justering för olika prognosfaktorer visade analyserna av total överlevnad i subgrupperna av patienter utan eller med tidigare cisplatinbehandling en HR (95% KI) = [0,53 (0,32 – 0,88); p=0,0143] respektive en HR (95% KI) = [0,70 (0,53 – 0,94); p=0,0174]. I subgruppsanalyser av tidigare cisplatinanvändning jämfört med BSC för progressionsfri överlevnad (PFS) var resultaten: HR (95% KI) = [0,55 (0,34 – 0,89); p=0,0129] i frånvaro av tidigare cisplatinbehandling, och en HR (95% KI) = [0,64 (0,48 – 0,85); p=0,0040] vid tidigare cisplatinbehandling. Efter justering för prognosfaktorer visade analyser av progressionsfri överlevnad i patient-subgrupper utan eller med tidigare cisplatinbehandling en HR (95% KI) = [0,51 (0,31 – 0,86); p=0,0111] respektive en HR (95% KI) = [0,63 (0,48 – 0,84); p=0,0016].

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Jaylor för alla grupper av den pediatrika populationen för epitelcancer i urinledare och urinblåsa samt för bröstepitelcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vinflunins farmakokinetik är linjär i intervallet för administrerade doser (från 30 mg/m² till 400 mg/m²) till cancerpatienter.

Blodexponering för vinflunin (AUC) korrelerar signifikant med svårighetsgraden av leukopeni, neutropeni och trötthet.

Distribution

Vinflunin är bundet till humana plasmaproteiner i måttlig grad (67,2±1,1%) med ett förhållande mellan plasma- och helblodkoncentrationer på 0,80±0,12. Proteinbindning omfattar huvudsakligen högdensitetslipoproteiner och serumalbumin och är icke-mättnadsbar i det intervall för vinflunin-koncentrationer som observerats hos patienter. Bindningen till alfa-1-surt glykoprotein och till trombocyter är negligerbar (< 5%).

Den terminala distributionsvolymen är stor, 2422±676 liter (cirka 35 l/kg) vilket indikerar en uttalad distribution till vävnader.

Metabolism

Alla identifierade metaboliter är bildade via cytokrom CYP3A4-isoenzym, förutom 4-O-deacetylvinflunin (DVFL), den enda aktiva metaboliten, och huvudsaklig metabolit i blod och som bildas av multipla esteraser.

Eliminering

Vinflunin elimineras enligt en multiexponentiell koncentrationsminskning med en terminal halveringstid ($t_{1/2}$) nära 40 timmar. DVFL bildas långsamt, och elimineras långsammare än vinflunin ($t_{1/2}$ på cirka 120 timmar).

Utsöndringen av vinflunin och dess metaboliter sker via feces (2/3) och urin (1/3).

I en populationsfarmakokinetisk analys på 372 patienter (656 farmakokinetiska profiler), var totalt blodclearance 40 l/h med låg inter- och intraindividuell variabilitet (25% respektive 8% uttryckt som variationskoefficient).

Farmakokinetik i speciella patientpopulationer

Nedsatt leverfunktion

Hos 25 patienter med olika grad av nedsatt leverfunktion observerades inga förändringar i farmakokinetiken för vinflunin och DVFL jämfört med patienter med normal leverfunktion. Detta bekräftades ytterligare i den populationsfarmakokinetiska analysen (inget samband mellan vinflunins clearance och biologiska markörer för nedsatt leverfunktion). Dosjustering rekommenderas dock till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

En farmakokinetisk fas I-studie utfördes på två grupper av patienter med nedsatt njurfunktion klassificerad enligt de beräknade värdena för kreatininclearance (CrCl): grupp 1 (n=13 patienter) med måttlig nedsättning ($40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$) och grupp 2 (n=20 patienter) med svår nedsättning ($20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 40 \text{ ml/min}$). De farmakokinetiska resultaten av denna studie indikerade en reduktion av clearance för vinflunin när CrCl minskade. Detta bekräftas ytterligare av den populationsfarmakokinetiska analysen (56 patienter med CrCl mellan 20 ml/min och 60 ml/min), vilken visar att vinflunins clearance påverkas av kreatininclearance-värdet (Cockcroft och Gaults formel). Dosjustering rekommenderas till patienter med måttligt och svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Äldre (≥ 75 år)

En farmakokinetisk fas I-studie med vinflunin utfördes på äldre patienter (n=46). Doserna av vinflunin justerades enligt tre åldersgrupper som framgår nedan:

Ålder (år)	Antal patienter	Vinflunin (mg/m^2)
[70 – 75[17	320
[75 – 80[15	280
≥ 80	14	250

Clearance för vinflunin var signifikant lägre hos patienter ≥ 80 år jämfört med en kontrollgrupp med yngre patienter < 70 år. Farmakokinetiken för vinflunin ändrades inte hos patienter 70 -75 år och 75 – 80 år.

Baserat på farmakokinetik såväl som säkerhetsdata rekommenderas en dosreduktion till äldre patientgrupper: 75-80 år och 80 år och äldre.

För ytterligare cykler ska dosen justeras vid fall av toxicitet (se avsnitt 4.2).

Övriga

Enligt den populationsfarmakokinetiska analysen har varken kön eller performance status (ECOG score) någon inverkan på vinflunins clearance som är direkt proportionell mot kroppsytan.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Bildteknik i distributionsstudier med radioaktivt vinflunin till råttor visade att substansnivåerna i lunga, njure, lever, salivkörtlar, endokrina körtlar och i magtarmkanalen snabbt blev högre än nivåerna i blod.

Prekliniska data visade måttlig till svår neutropeni och mild anemi i alla testade arter, med levertoxicitet hos hund och råttor (karaktiserat av en dosberoende ökning av levertransaminaser och levernekros/hepatocellulära förändringar vid höga doser). Dessa toxiska effekter var dosrelaterade och helt eller delvis reversibla efter en 1-månads återhämningsperiod. Vinflunin inducerade inte perifer neuropati hos djur.

Vinflunin har visats vara klastogent (inducerar kromosombrott) i mikrokärntest *in vivo* på råttor, och mutagent och klastogent i ett muslymfomtest (utan metabolisk aktivering).

Vinflunins carcinogena potential har inte studerats.

I reproduktionsstudier förefaller vinflunin vara embryoletalt och teratogent i kanin och teratogent i råtta. I en pre-och postnatal utvecklingsstudie på råtta inducerade vinflunin missbildningar av uterus och vagina hos två honrattor, och hade negativ inverkan på parning och/eller implantering av ägget, och reducerade markant antalet befruktningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska:

3 år.

Utspädd lösning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för utspädd lösning enligt följande:

- i skydd från ljus i infusionspåsar av polyeten eller polyvinylklorid i upp till 6 dagar i kylskåp (2°C - 8°C), eller i upp till 24 timmar vid 25°C.
- utsatt för ljus i infusionsset av polyeten eller polyvinylklorid vid 25°C i upp till 1 timme.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska denna produkt användas omedelbart efter utspädning. Om så ej sker är förvaringstiden under användning och förvaringsförhållanden innan användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte spädningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klara injektionsflaskor av typ I glas tillslutna med en grå butyl- eller svart klorobutylgummipropp förseglad med aluminiumring och kapsyl. Varje injektionsflaska innehåller antingen 2 ml (50 mg vinflunin), 4 ml (100 mg vinflunin) eller 10 ml (250 mg vinflunin) koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Förpackningar om 1 och 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Generella försiktighetsmått för beredning och administrering

Vinflunin är ett cytotoxiskt läkemedel mot cancer. Som med andra potentiellt toxiska substanser, ska försiktighet iaktas vid hantering av Javlor. Föreskrifter för rätt handhavande och destruktion av cancerläkemedel ska beaktas. Alla överföringsprocedurer kräver strikt följande av aseptiska tekniker, företrädesvis användande av skyddsbänk med vertikalt, laminärt luftflöde (vertical laminar flow safety hood). Javlor infusionsvätska ska enbart beredas och administreras av personal med tillräcklig träning i hantering av cytotoxiska medel. Gravid personal ska inte hantera Javlor. Användning av handskar, skyddsglasögon och skyddskläder rekommenderas.

Om lösningen kommer i kontakt med huden ska den omedelbart sköljas omsorgsfullt med tvål och vatten. Vid kontakt med slemhinnor sköljs slemhinnan omedelbart noggrant med vatten.

Spädning av koncentratet

Den volym av Javlor (koncentrat) som motsvaras av beräknad vinflunindos ska blandas i en 100 ml påse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionslösning. Glukos 50 mg/ml (5%) infusionslösning kan också användas. Den spädda lösningen ska skyddas från ljus fram till administrering (se avsnitt 6.3).

Administreringssätt

Javlor får ENBART ges intravenöst.

Javlor är endast för engångsbruk.

Efter utspädning av Javlor-koncentratet, ska infusionsvätska administreras enligt följande:

- Upprätta en venös infart för en 500 ml påse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionslösning eller glukos 50 mg/ml (5%) infusionslösning, i en stor ven lämpligen på den övre delen av underarmens insida eller via en central venös kateter.
- Venerna i handryggen eller nära en led ska undvikas.
- Den intravenösa infusionen startas med hälften av en 500 ml infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionslösning eller glukos 50 mg/ml (5%) infusionslösning, dvs 250 ml med fritt flöde som får skölja venen.
- Fäst Javlorinfusionen vid injektionsporten på sidan närmast 500 ml infusionspåsen för att ytterligare späda Javlor under administreringen.
- Infusion med Javlor infusionsvätska ska ges under 20 minuter.
- Kontrollera ofta att infarten fungerar komplikationsfritt, och upprätthåll försiktighetsåtgärder för extravasation under hela infusionstiden.
- När infusionen är avslutad infunderas de återstående 250 ml från påsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) eller glukos 50 mg/ml (5%) med en flödes hastighet på 300 ml/h. För att skölja venen ska administrering av Javlor infusionsvätska alltid följas av åtminstone samma volym av infusionslösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) eller glukos 50 mg/ml (5%).

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska medel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/550/001-012

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 september 2009

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MM/YYYY

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.>

BILAGA II

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EC och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Javlor 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
vinflunin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En ml av koncentratet innehåller 25 mg vinflunin (som ditartrat).

En injektionsflaska à 2 ml innehåller 50 mg vinflunin (som ditartrat).

En injektionsflaska à 4 ml innehåller 100 mg vinflunin (som ditartrat).

En injektionsflaska à 10 ml innehåller 250 mg vinflunin (som ditartrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämne: Vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

1 injektionsflaska à 2 ml

10 injektionsflaskor à 2 ml

1 injektionsflaska à 4 ml

10 injektionsflaskor à 4 ml

1 injektionsflaska à 10 ml

10 injektionsflaskor à 10 ml

50 mg/2 ml

100 mg/4 ml

250 mg/10 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

ENBART för intravenös användning, efter utspädning.

Andra administreringsvägar kan vara fatala.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt. Hanteras med försiktighet.

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.:

Se bipacksedeln för hållbarhetstid för utspätt läkemedel.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).



Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/09/550/001 (förpackning med 1 injektionsflaska à 2 ml med grå propp)
EU/1/09/550/002 (förpackning med 10 injektionsflaskor à 2 ml med grå propp)
EU/1/09/550/003 (förpackning med 1 injektionsflaska à 4 ml med grå propp)
EU/1/09/550/004 (förpackning med 10 injektionsflaskor à 4 ml med grå propp)
EU/1/09/550/005 (förpackning med 1 injektionsflaska à 10 ml med grå propp)
EU/1/09/550/006 (förpackning med 10 injektionsflaskor à 10 ml med grå propp)
EU/1/09/550/007 (förpackning med 1 injektionsflaska à 2 ml med svart propp)
EU/1/09/550/008 (förpackning med 10 injektionsflaskor à 2 ml med svart propp)
EU/1/09/550/009 (förpackning med 1 injektionsflaska à 4 ml med svart propp)

EU/1/09/550/010 (förpackning med 10 injektionsflaskor à 4 ml med svart propp)
EU/1/09/550/011 (förpackning med 1 injektionsflaska à 10 ml med svart propp)
EU/1/09/550/012 (förpackning med 10 injektionsflaskor à 10 ml med svart propp)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT FÖR INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Javlor 25 mg/ml sterilt koncentrat
vinflunin
Endast för intravenös användning, efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Se bipacksedel.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

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

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Javlor 25 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning vinflunin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Javlor är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Javlor
3. Hur du använder Javlor
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Javlor ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Javlor är och vad det används för

Javlor innehåller den aktiva substansen vinflunin som tillhör en grupp av cancerläkemedel som kallas vinkaalkaloider. Dessa läkemedel påverkar tillväxten av cancerceller genom att avbryta celldelningen vilket leder till celldöd (cytotoxicitet).

Javlor används för behandling av framskriden eller metastaserande cancer i urinblåsan och urinvägarna när tidigare behandling med läkemedel innehållande platinum inte har haft effekt.

2. Vad du behöver veta innan du använder Javlor

Använd inte Javlor

- om du är allergisk mot vinflunin eller mot någon annan vinkaalkaloid (vinblastin, vinkristin, vindesin, vinorelbin).
- om du har, eller inom de senaste två veckorna har haft, en allvarlig infektion.
- om du ammar.
- om du har låga nivåer av vita blodkroppar och/eller blodplättar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Javlor:

- om du har något problem med levern, njurarna eller hjärtat.
- om du har några neurologiska symtom såsom huvudvärk, förändrad sinnestämning som kan leda till förvirring och koma, kramper, grumlad syn och högt blodtryck eftersom du då kan behöva avbryta behandlingen.
- om du tar andra läkemedel som nämns under rubriken ”Användning av andra läkemedel” nedan.
- om du är förstoppad, om du behandlas med läkemedel mot smärta (opioider), om du har cancer i magen eller om du har opererats i magen.
- om du är man och planerar att skaffa barn (se avsnittet ”Graviditet, amning och fertilitet” nedan).

Antalet blodkroppar i ditt blod kommer att kontrolleras regelbundet innan och under behandlingen eftersom lågt antal blodkroppar är en mycket vanlig biverkning av Javlor. Förstoppning är en mycket vanlig biverkning av Javlor. För att förebygga förstoppning kan du komma att få laxermedel.

Barn och ungdomar

Javlor är inte ämnat för barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Javlor

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att du berättar för läkaren om du tar läkemedel som innehåller någon av följande aktiva substanser:

- ketokonazol och itrakonazol, för behandling av svampinfektioner.
- opioider, för behandling av smärta.
- ritonavir, för behandling av HIV-infektion.
- doxorubicin och pegylerat liposomalt doxorubicin, för behandling av vissa cancertyper.
- rifampicin, för behandling av tuberkulos eller hjärnhinneinflammation.
- naturmedel innehållande Johannesört (*Hypericum perforatum*), för behandling av lätt till måttlig depression.

Javlor med mat och dryck

Du ska berätta för läkaren om du brukar dricka grapefruktjuice eftersom det kan öka effekten av Javlor.

Du ska även dricka vatten och äta mat med högt fiberinnehåll.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Om du är kvinna eller man i fertil ålder ska du använda tillförlitliga preventivmedel under behandling och under 3 månader efter din sista Javlor-dos.

Du ska inte behandlas med Javlor om du är gravid, om det inte är ytterst nödvändigt.

Du får inte amma under behandling med Javlor.

Om du är man och vill skaffa barn ska du rådgöra med din läkare. Kanske vill du också rådgöra beträffande möjligheten att bevara spermier innan du påbörjar behandlingen.

Körförmåga och användning av maskiner

Javlor kan orsaka biverkningar som trötthet och yrsel. Om du känner av biverkningar som påverkar din koncentrations- och reaktionsförmåga ska du inte köra eller använda maskiner.

3. Hur du använder Javlor

Dosering

Rekommenderad dos till vuxna patienter är 320 mg/m² kroppsytan (som beräknas av din läkare utifrån din vikt och längd). Behandlingen kommer att upprepas var tredje vecka.

Din läkare kommer att justera startdosen av Javlor baserat på din ålder och fysiska tillstånd och i speciella situationer:

- om du tidigare har fått strålbehandling av bäckenet.
- om du har måttliga eller svåra njurproblem.
- om du har problem med levern.

Under behandlingen kan din läkare komma att sänka dosen av Javlor, skjuta upp eller avbryta behandlingen om du får vissa biverkningar.

Hur Javlor ges

Javlor kommer att ges av kvalificerad sjukvårdspersonal som en intravenös infusion (i form av dropp i en ven) under 20 minuter. Javlor får inte ges intratekalt (i ryggmärgen). Javlor är ett koncentrat som måste spädas före användning.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Kontakta omedelbart läkare om du får något av följande symtom när du behandlas med Javlor:

- Feber och/eller frossa, vilket kan vara tecken på en infektion.
- Bröstmärta, som kan vara tecken på en hjärtinfarkt.
- Förstoppning, som inte lindras av laxermedel.
- Huvudvärk, förändrad sinnestämning som kan leda till förvirring och koma, kramper, grumlad syn och högt blodtryck. Detta kan vara tecken på en neurologisk sjukdom såsom ”posteriort reversibelt encefalopatisyndrom” (se avsnitt 2 ”Varningar och försiktighet”).

Övriga biverkningar som kan inträffa:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- buksmärta, illamående, kräkning
- förstoppning, diarré,
- inflammation i slemhinnan i munnen
- trötthet, muskelsmärta
- känselbortfall
- viktminskning, aptitminskning
- håravfall
- reaktioner vid injektionsstället (smärta, rodnad, svullnad)
- feber
- låg nivå av vita blodkroppar, röda blodkroppar och/eller blodplättar (ses i blodprov)
- låg halt av natrium i blodet (hyponatremi).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- frossa, ökad svettning
- allergi, uttorkning, huvudvärk, hudutslag, klåda
- matsmältningsproblem, smärta i munnen, på tungan och tandvärk, smakförändring
- muskelsvaghet, käksmärta, smärta i extremiteterna, ryggsmärta, ledsmärta, muskelvärk, bensmärta, öronvärk
- yrsel, sömnsvårigheter, övergående förlorat medvetande
- svårigheter med vissa kroppsrörelser
- snabb puls, högt blodtryck, lågt blodtryck
- andningssvårigheter, hosta, bröstsmärta

- svullnad i armar, händer, fötter, anklar, ben eller andra kroppsdelar
- inflammation i venerna (flebit).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till en 1 av 100 personer)

- synstörningar
- torr hud, hudrodnad.
- problem med muskelsammandragningar
- halsont, problem med tandköttet
- viktökning
- problem i urinvägarna
- ringande eller surrande ljud i öronen (tinnitus)
- ökade nivåer av leverenzymmer (ses i blodprov)
- inadekvat antidiuretiskt hormon (ADH) sekretion ("syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion" SIADH), vilket är ett tillstånd som orsakar låga natriumhalter i blodet
- tumörsmärta.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#)*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Javlor ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskan efter EXP och på kartongen efter Utg. dat.

Det är inte troligt att du kommer att ha ansvar för förvaring av detta läkemedel. Förvaringsanvisningar anges i avsnittet ämnat för hälso- och sjukvårdspersonal.

Oöppnad injektionsflaska:

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Utspädd lösning:

Utspädd lösning ska användas omedelbart.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är vinflunin. Varje ml av koncentratet innehåller 25 mg vinflunin (som ditartrat).
En injektionsflaska à 2 ml innehåller 50 mg vinflunin (som ditartrat).
En injektionsflaska à 4 ml innehåller 100 mg vinflunin (som ditartrat).
En injektionsflaska à 10 ml innehåller 250 mg vinflunin (som ditartrat).
- Övrigt innehållsämne är vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Javlor är en klar, färglös till blekt gul lösning, som tillhandahålls i klara injektionsflaskor av glas som innehåller 2 ml, 4 ml eller 10 ml koncentrat förseglade med en gummipropp. Varje förpackning innehåller 1 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal :

BRUKSANVISNING

Generella försiktighetsmått för beredning och administrering

Vinflunin är ett cytotoxiskt läkemedel mot cancer. Som med andra potentiellt toxiska substanser, ska försiktighet iaktas vid hantering av Javlor. Föreskrifter för rätt handhavande och destruktion av cancerläkemedel ska beaktas. Alla överföringsprocedurer kräver strikt följande av aseptiska tekniker, företrädesvis användande av skyddsbänk med vertikalt, laminärt luftflöde (vertical laminar flow safety hood). Javlor infusionsvätska ska enbart beredas och administreras av personal med tillräcklig utbildning i hantering av cytotoxiska medel. Gravid personal ska inte hantera Javlor. Användning av handskar, skyddsglasögon och skyddskläder rekommenderas.

Om lösningen kommer i kontakt med huden ska huden omedelbart sköljas omsorgsfullt med tvål och vatten. Vid kontakt med slemhinnor sköljs slemhinnan omedelbart noggrant med vatten.

Spädning av koncentratet

Den volym av Javlor (koncentrat) som motsvaras av beräknad vinflunindos ska blandas i en 100 ml påse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionslösning. Glukos 50 mg/ml (5%) infusionslösning kan också användas. Den spädda lösningen ska skyddas från ljus fram till administrering.

Administreringssätt

Javlor får ENBART ges intravenöst.

Javlor är endast för engångsbruk.

Efter utspädning av Javlor-koncentratet, ska infusionsvätskan administreras enligt följande:

- Upprätta en venös infart för en 500 ml påse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionslösning eller glukos 50 mg/ml (5%) infusionslösning, i en stor ven lämpligen på den övre delen av underarmens insida eller i en central venös kateter.
- Venerna i handryggen eller nära en led ska undvikas.
- Den intravenösa infusionen startas med hälften av en 500 ml infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) infusionslösning eller glukos 50 mg/ml (5%) infusionslösning, dvs 250 ml med fritt flöde som får skölja venen.
- Fäst Javlorinfusionen vid injektionsporten på sidan närmast 500 ml infusionspåsen för att ytterligare späda Javlor under administreringen.
- Infusion med Javlor infusionsvätska ska ges under 20 minuter.
- Kontrollera ofta att infarten fungerar komplikationsfritt, och upprätthåll försiktighetsåtgärder för extravasation under hela infusionstiden.
- När infusionen är avslutad infunderas de återstående 250 ml från påsen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) eller glukos 50 mg/ml (5%) med en flödes hastighet på 300 ml/h. För att skölja venen ska administrering av Javlor infusionsvätska alltid följas av åtminstone samma volym av infusionslösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) eller glukos 50 mg/ml (5%).

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar för cytotoxiska medel.

Förvaringsanvisningar:

Oöppnad injektionsflaska:

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Utspädd lösning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för utspädd lösning enligt följande:

- i skydd från ljus i infusionspåsar av polyeten eller polyvinylklorid i upp till 6 dagar i kylskåp (2°C - 8°C) eller i upp till 24 timmar vid 25°C.
- utsatt för ljus i infusionsset av polyeten eller polyvinylklorid vid 25°C i upp till 1 timme.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska denna produkt användas omedelbart efter utspädning. Om så ej sker är förvaringstiden under användning och förvaringsförhållanden innan användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte spädningen skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om de periodiska säkerhetsrapporterna för vinflunin är CHMP:s slutsatser följande:

Säkerhetsinformationen som har blivit tillgänglig i denna rapporteringsperiod är generellt överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen av vinflunin. Trots att inga nya säkerhetsfrågor har identifierats så föreslår MAH två förändringar i produktinformationen.

MAH föreslår att lägga till en varning i avsnitt 4.4 i SmPC gällande risken för hyponatremi, däri inkluderat fall på grund av inadekvat utsöndring av antidiuretisk hormon, vilket identifierades som en risk i den tidigare PSUR:en och inkluderades i SmPC som en listad biverkning. Givet den höga frekvensen fall av hyponatremi (11.7%) grad 3 eller 4, vilket inkluderar ett dödligt utfall, negativ påverkan av hyponatremi på överlevnad hos cancerpatienter och potential att orsaka allvarliga CNS sequela (t.ex.förvirring, krampanfall), godkändes detta förslag.

Slutligen föreslår MAH mindre ändringar på tabellen över biverkningar i avsnitt 4.8 i SmPC:n för att säkerställa följdriktighet i biverkningarnas kodning. Ändringarna påverkar inte frekvenskategoriseringen för de listade biverkningarna förutom för ”perifer sensorisk neuropati” vilket uppgraderas från vanlig till mycket vanlig samt ”tumörsmärta”, som nu kategoriseras som mindre vanlig (tidigare ingen känd frekvens). Inga nya biverkningar har lagts till och inga biverkningar har tagits bort, förutom ”anorexi” som har omklassificerats till ”minskad aptit”. Dessa förändringar anses acceptabla.

CHMP instämmer med de vetenskapliga slutsatser som gjorts av PRAC.

Skäl att rekommendera att villkoren för godkännandet för försäljning ändras

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för vinflunin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet som innehåller den aktiva substansen vinflunin är fördelaktigt under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning ändras.