

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Javlor 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

Et 2 ml hætteglas indeholder 50 mg vinflunin (som ditartrat).

Et 4 ml hætteglas indeholder 100 mg vinflunin (som ditartrat).

Et 10 ml hætteglas indeholder 250 mg vinflunin (som ditartrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat).

Klar, farveløs til bleggul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Javlor er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med fremskredent eller metastaserende transitionalcellekarcinom i urinvejene, hvor tidligere platinholdigt behandlingsregime har svigtet.

Vinflunins effekt og sikkerhed er ikke blevet undersøgt hos patienter med *performance status* (PS) ≥ 2 .

4.2 Dosering og administration

Behandling med vinflunin bør indledes under tilsyn af en læge, der er kvalificeret i anvendelsen af anticancerkemoterapi, og begrænses til afdelinger specialiseret i administration af cytotoxisk kemoterapi.

Inden hver cyklus bør der gennemføres passende monitorering af komplette blodtal for at verificere de absolutte neutrofilantal (ANC), blodplader og hæmoglobin, da neutropeni, trombocytopeni og anæmi er hyppige bivirkninger ved vinflunin.

Dosering

Den anbefalede dosis er 320 mg/m² vinflunin som en 20-minutters intravenøs infusion hver 3. uge.

I tilfælde af WHO/ECOG *performance status* (PS) på 1 eller 0 samt forudgående strålebehandling af bækkenet bør behandlingen indledes med en dosis på 280 mg/m². Ved total mangel på hæmatologisk toksicitet, som giver anledning til behandlingsforsinkelse eller dosisreduktion, under den første cyklus skal dosis øges til 320 mg/m² hver 3. uge i de efterfølgende cyklusser.

Anbefalet samtidig indgift af andre lægemidler

For at undgå obstipation anbefales afføringsmidler og kostmæssige forholdsregler, herunder oral hydrering, fra dag 1 til dag 5 eller 7 efter hver indgift af vinflunin (se pkt. 4.4).

Dosisudsættelse eller seponering på grund af toksicitet

Tabel 1: Dosisudsættelse for efterfølgende cyklusser på grund af toksicitet

Toksicitet	Dag 1 administration af behandling
Neutropeni (ANC < 1.000/mm ³) eller trombocytopeni (blodplader < 100.000/mm ³)	- Udsættelse indtil bedring (ANC ≥ 1.000/mm ³ og blodplader ≥ 100.000/mm ³); juster dosis hvis nødvendigt (se tabel 2) - Seponering, hvis ikke bedring inden for 2 uger
Organtoksicitet: moderat, alvorlig eller livstruende	- Udsættelse indtil bedring til ingen eller let toksicitet eller til initial <i>baseline</i> -status; juster dosis hvis nødvendigt (se tabel 2) - Seponering, hvis ikke bedring inden for 2 uger
Kardiel iskæmi hos patienter med myokardieinfarkt eller angina pectoris i anamnesen	- Seponering

Dosisjustering på grund af toksicitet

Tabel 2: Dosisjustering på grund af toksicitet

Toksicitet (NCI CTC v 2.0)*	Dosisjustering				
	Indledende dosis af vinflunin på 320 mg/m ²			Indledende dosis af vinflunin på 280 mg/m ²	
	Første hændelse	2. efterfølgende hændelse	3. efterfølgende hændelse	Første hændelse	2. efterfølgende hændelse
Neutropeni grad 4 (ANC < 500/mm ³) > 7 dage ¹	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Permanent afbrydelse af behandlingen	250 mg/m ²	Permanent afbrydelse af behandlingen
Febril neutropeni (ANC < 1.000/mm ³ og feber ≥ 38,5 °C) ¹					
Mukositis eller obstipation grad 2 ≥ 5 dage eller ≥ grad 3 af en hvilken som helst varighed ²					
Enhver anden toksicitet grad ≥ 3 (alvorlig eller livstruende) (undtaget grad 3 opkastning eller kvalme ³)					

*National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria Version 2.0 (NCI –CTC v. 2.0)

¹ NCI-CTC grad 2 obstipation er defineret som krævende laksans, grad 3 kræver manuel fjernelse eller lavement, grad 4 som obstruktion eller toksisk megacolon. Mukositis grad 2 er defineret som "moderat", grad 3 som "alvorlig" og grad 4 som "livstruende".

² NCI-CTC grad 3 kvalme er defineret som ingen signifikant indtagelse, kræver intravenøs væskebehandling. Grad 3 opkastning som ≥ 6 episoder i løbet af 24 timer efter præmedikation eller behov for intravenøs væskebehandling.

Særlige patientgrupper

Patienter med nedsat leverfunktion

Et fase I-forsøg, der undersøgte farmakokinetik og tolerabilitet hos patienter med påvirkede leverfunktionsprøver, er afsluttet (se afsnit 5.2). Vinflunins farmakokinetik var uændret hos disse patienter, dog er der fastlagt følgende dosisbefalinger baseret på ændringer i hepatiske biologiske parametre (gammaglutamyltransferaser (GGT), aminotransferaser, bilirubin) som følge af indgift af vinflunin:

- Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter:

- med en protrombintid $> 70\%$ NV (normal værdi), og som opfylder mindst et af følgende kriterier: $[ULN \text{ (upper limit of normal)} < \text{bilirubin} \leq 1,5 \times ULN \text{ og/eller } 1,5 \times ULN < \text{aminotransferaser} \leq 2,5 \times ULN \text{ og/eller } ULN < GGT \leq 5 \times ULN]$.

- med aminotransferaser $\leq 2,5 \times ULN$ ($< 5 \times ULN$ kun i tilfælde af levermetastaser)

- Den anbefalede vinflunindosis er 250 mg/m^2 en gang hver 3. uge hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh grad A) eller hos patienter med en protrombintid $\geq 60\%$ NV og $1,5 \times ULN \leq \text{bilirubin} \leq 3 \times ULN$, og som opfylder mindst et af følgende kriterier: $[\text{aminotransferaser} > ULN \text{ og/eller } GGT > 5 \times ULN]$.

- Den anbefalede vinflunindosis er 200 mg/m^2 en gang hver 3. uge hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh grad B) eller hos patienter med protrombintid $\geq 50\%$ NV og bilirubin $> 3 \times ULN$ og aminotransferaser $> ULN$ og $GGT > ULN$.

Vinflunin er ikke blevet evalueret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh grad C) eller hos patienter med protrombintid $< 50\%$ NV eller med bilirubin $> 5 \times ULN$ eller med isolerede aminotransferaser $> 2,5 \times ULN$ ($\geq 5 \times ULN$ kun i tilfælde af levermetastaser) med $GGT > 15 \times ULN$.

Patienter med nedsat nyrefunktion

I kliniske forsøg blev patienter med kreatinin-clearance (CrCl) $> 60 \text{ ml/min}$ inkluderet og behandlet med den anbefalede dosis.

Til patienter med moderat nedsat nyrefunktion ($40 \text{ ml/min} \leq CrCl \leq 60 \text{ ml/min}$) er den anbefalede dosis 280 mg/m^2 , som indgives én gang hver 3. uge.

Til patienter med svært nedsat nyrefunktion ($20 \text{ ml/min} \leq CrCl < 40 \text{ ml/min}$) er den anbefalede dosis 250 mg/m^2 hver 3. uge. (se pkt. 5.2).

I efterfølgende cyklusser skal dosis justeres i henhold til toksicitet, som vist i nedenstående tabel 3.

Ældre patienter (≥ 75 år)

Aldersrelateret dosisjustering er ikke nødvendig til patienter under 75 år (se pkt. 5.2).

De anbefalede doser til patienter på mindst 75 år er følgende:

- til patienter, der er mindst 75 år, men under 80 år, bør vinflunindosis være 280 mg/m^2 hver 3. uge.

- til patienter, der er 80 år eller derover, bør vinflunindosis være 250 mg/m^2 hver 3. uge.

I efterfølgende cyklusser skal dosis justeres i henhold til toksicitet, som vist i nedenstående tabel 3:

Tabel 3: Dosisjustering på grund af toksicitet hos patienter med nedsat nyrefunktion og hos ældre patienter

Toksicitet (NCI-CTC v 2.0)*	Dosisjustering			
	Initial vinflunindosis på 280 mg/m ²		Initial vinflunindosis på 250 mg/m ²	
	Første hændelse	2. efterfølgende hændelse	Første hændelse	2. efterfølgende hændelse
Neutropeni grad 4 (ANC $< 500/\text{mm}^3$) > 7 dage	250 mg/m^2	Permanent afbrydelse af	225 mg/m^2	Permanent afbrydelse af

Febril neutropeni (ANC < 1.000/mm ³ og feber ≥ 38,5 °C)		behandlingen		behandlingen
Mukositis eller obstipation grad 2 ≥ 5 dage eller ≥ grad 3 af en hvilken som helst varighed ¹				
Enhver anden toksicitet grad ≥ 3 (alvorlig eller livstruende) (undtaget grad 3 opkastning eller kvalme ²)				

*National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria Version 2.0 (NCICTC v 2.0)

¹ NCI CTC grad 2 obstipation er defineret som krævende laksans, grad 3 kræver manuel fjernelse eller lavement, grad 4 som obstruktion eller toksisk megacolon. Mukositis grad 2 er defineret som "moderat", grad 3 som "alvorlig" og grad 4 som "livstruende".

² NCI CTC grad 3 kvalme er defineret som ingen signifikant indtagelse, kræver intravenøs væskebehandling. Grad 3 opkastning som ≥ 6 episoder i løbet af 24 timer efter præmedikation eller behov for intravenøs væskebehandling.

Pædiatrisk population

Der er ingen relevante indikationer for Javlor i den pædiatriske population.

Administration

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Javlor skal fortyndes inden indgivelse. Javlor er kun til engangsbrug.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Javlor MÅ KUN indgives intravenøst.

Javlor skal indgives ved hjælp af en 20 minutters intravenøs infusion og må IKKE gives ved en hurtig intravenøs bolus.

Der kan enten anvendes perifere katetre eller et centralt kateter til indgift af vinflunin. Ved indgift gennem en perifer vene kan vinflunin medføre venøs irritation (se pkt. 4.4). I tilfælde af små eller skleroserede vener, lymfødem eller nylig venepunktur i den samme vene er anvendelsen af et centralt kateter at foretrække. For at undgå ekstravasationer er det vigtigt at være sikker på, at nålen er ført rigtigt ind, inden infusionen startes.

For at gennemskylle venen bør indgiften af fortyndet Javlor koncentrat til infusionsvæske, opløsning, altid efterfølges af et mindst lige så stort volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning, eller af glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.

Se pkt. 6.6 for detaljerede instruktioner i indgiften.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for andre vinca-alkaloider.

Nylig (inden for 2 uger) eller aktuel svær infektion.

Baseline ANC < 1.500/mm³ ved den første administration, baseline ANC < 1.000/mm³ ved efterfølgende administrationer (se pkt. 4.4).

Trombocytter < 100.000/mm³ (se pkt. 4.4)

Amning (se pkt. 4.6)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hæmatologisk toksicitet

Neutropeni, leukopeni, anæmi og trombocytopeni er hyppige bivirkninger ved vinflunin. Passende monitorering af det totale blodbillede bør gennemføres for at verificere ANC, blodplader og hæmoglobin-værdier inden hver vinflunin-infusion (se pkt. 4.3).

Initiering af vinflunin er kontraindiceret til patienter med *baseline* ANC < 1.500/mm³ eller blodplader < 100.000/mm³. For de efterfølgende administrationer er vinflunin kontraindiceret til patienter med *baseline* ANC < 1.000/mm³ eller blodplader < 100.000/mm³.

Dosis bør nedsættes hos patienter med hæmatologisk toksicitet (se pkt. 4.2).

Gastrointestinale forstyrrelser

Obstipation \geq grad 3 forekom hos 15,3 % af de behandlede patienter. NCI CTC grad 3 obstipation er defineret som obstipation, som kræver manuel fjernelse eller lavement, grad 4 obstipation som obstruktion eller toksisk megacolon. Obstipation er reversibel og kan forebygges ved specielle diætetiske tiltag som f.eks. oral hydrering og indtagelse af fibre, og ved indtagelse af afføringsmidler såsom stimulerende eller blødgørende laksantia fra dag 1 til dag 5 eller 7 i behandlingscyklussen. Patienter med høj risiko for obstipation (samtidig behandling med opiater, peritoneale karcinomer, abdominale forandringer/forstørrelser, tidligere større abdominale operationer) bør medicineres med et osmotisk virkende laksans fra dag 1 til dag 7, indgivet én gang dagligt inden morgenmaden.

Ved grad 2 obstipation, defineret som krævende afføringsmiddel i 5 dage eller mere, eller grad \geq 3 af en hvilken som helst varighed, bør vinflunindosis justeres (se pkt. 4.2).

Ved grad \geq 3 gastrointestinal toksicitet (undtagen opkastning eller kvalme) eller ved mukositis (grad 2 i 5 dage eller mere eller grad \geq 3 af en hvilken som helst varighed) er dosisjustering påkrævet. Grad 2 er defineres som "moderat", grad 3 som "svær" og grad 4 som "livstruende" (se tabel 2 i pkt. 4.2).

Hjertesygdomme

Der er blevet observeret få forlængelser af QT-interval efter indgift af vinflunin. Denne effekt kan føre til en øget risiko for ventrikulær arytmi, selv om der ikke blev observeret ventrikulære arytmier med vinflunin. Alligevel bør Javlor bruges med forsigtighed til patienter med forøget proarytmisk risiko (f.eks. hjerteinsufficiens, tidligere forekomst af forlængelse af QT-interval, hypokaliæmi) (se pkt. 4.8). Samtidig anvendelse af to eller flere lægemidler til forlængelse af QT/QTc-intervallet anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Særlig opmærksomhed anbefales, når vinflunin indgives til patienter med en tidligere forekomst af myokardieinfarkt/iskæmi eller angina pectoris (se pkt. 4.8). Iskæmiske hjertehændelser kan forekomme, især hos patienter, som har en underliggende hjertesygdom. Patienter, der får Javlor, bør derfor monitoreres omhyggeligt af lægerne for forekomsten af hjertehændelser. Der bør udvises forsigtighed ved patienter med en tidligere forekomst af hjertesygdom, og risk/benefit bør vurderes omhyggeligt med jævne mellemrum. Afbrydelse af behandlingen med vinflunin bør overvejes for patienter, der udvikler hjerteiskæmi.

Posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES)

Tilfælde af PRES er blevet observeret efter administration af vinflunin.

De typiske kliniske symptomer er forskellige grader af: Neurologiske (hovedpine, forvirring, kramper, synsforstyrrelser), systemiske (hypertension), og gastrointestinale symptomer (kvalme, opkastning). Radiologiske fund er abnormiteter i den hvide substans i de posteriore dele af hjernen. Blodtrykket bør kontrolleres hos patienter, der udvikler symptomer på PRES. For at bekræfte diagnosen anbefales scanning af hjernen.

De kliniske og radiologiske fund forsvinder normalt hurtigt efter seponering uden sequelae.

Seponering af vinflunin bør overvejes hos patienter, der udvikler neurologiske tegn på PRES (se pkt. 4.8).

Hyponatriæmi

Der er set svær hyponatriæmi, herunder tilfælde forårsaget af uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH), ved brug af vinflunin (se pkt. 4.8). Det anbefales derfor at monitorere serumnatriumniveauerne regelmæssigt under behandling med vinflunin.

Nedsat leverfunktion

Den anbefalede dosis bør reduceres til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Den anbefalede dosis bør reduceres til patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2)

Ældre patienter (≥ 75 år)

Den anbefalede dosis bør reduceres til patienter, der er 75 år eller ældre (se pkt. 4.2).

Interaktioner

Samtidig brug af stærke hæmmere eller stærke inducere af CYP3A4 med vinflunin bør undgås (se pkt. 4.5).

Administration

Intratekal administration af Javlor kan være fatal.

Når vinflunin indgives gennem en perifer vene, kan det medføre grad 1 (22 % af patienterne; 14,1 % af cyklusserne), grad 2 (11,0 % af patienterne; 6,8 % af cyklusserne) eller grad 3 (0,8 % af patienterne; 0,2 % af cyklusserne) venøs irritation. Alle tilfælde forsvandt hurtigt uden afbrydelse af behandlingen. Anvisningerne til indgift bør følges, som beskrevet i pkt. 6.6.

Kontraktion

Mænd, der er fertile, og kvinder i den fødedygtige alder skal bruge en effektiv præventionsmetode under behandlingen og i op til henholdsvis 4 og 7 måneder efter den sidste indgift af vinflunin (se pkt. 4.6).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro-undersøgelser viste, at vinflunin hverken havde inducerende virkning på CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4-aktivitet eller hæmmende virkning på CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4.

In vitro-undersøgelser viste, at vinflunin er et P-glykoprotein (Pgp)-substrat ligesom andre vinca-alkaloider, men med en lavere affinitet. Derfor er det usandsynligt, at der forekommer klinisk signifikante interaktioner.

Ingen farmakokinetisk interaktion blev observeret hos patienter, da vinflunin blev kombineret med enten cisplatin, carboplatin, capecitabin eller gemcitabin.

Ingen farmakokinetisk interaktion blev observeret hos patienter, når vinflunin blev kombineret med doxorubicin. Denne kombination var imidlertid forbundet med en særlig høj risiko for hæmatologisk toksicitet.

Et fase I-forsøg til evaluering af effekten af ketoconazol-behandling (en stærk CYP3A4-hæmmer) på vinflunins farmakokinetik antydede, at samtidig indgift af ketoconazol (400 mg peroralt én gang dagligt i 8 dage) resulterede i en 30 % og 50 % stigning i eksponering for henholdsvis vinflunin og dets metabolit 4-O-deacetyl-vinflunin (DVFL) i blodet.

Derfor bør brugen af vinflunin samtidig med stærke CYP3A4-hæmmere (som ritonavir, ketoconazol, itraconazol og grapefrugtjuice) eller induktorer (som rifampicin og *Hypericum perforatum* (perikon)) undgås, eftersom de kan øge eller sænke vinflunin- og DVFL-koncentrationerne (se pkt. 4.4 og 5.2).

Samtidig brug af vinflunin med andre QT-/QTc-interval-forlængende lægemidler bør undgås (se pkt. 4.4).

En farmakokinetisk interaktion mellem vinflunin og pegyleret/liposomal doxorubicin blev observeret; dette resulterede i en 15-30 % tilsyneladende stigning i vinflunineksponering og et 2-3-fold tilsyneladende fald i doxorubicin-AUC, mens koncentrationen af doxorubicinols metabolit ikke blev påvirket. Ifølge et *in vitro*-forsøg kan sådanne ændringer have forbindelse med absorption af vinflunin på liposomerne og en ændret bloddistribution af begge stoffer. Derfor bør der udvises forsigtighed, når denne form for kombination anvendes.

En mulig interaktion med paclitaxel og docetaxel (CYP3-substrater) er blevet foreslået på grundlag af et *in vitro*-forsøg (let hæmning af vinfluninmetabolisme). Der er endnu ikke foretaget specifikke kliniske forsøg med vinflunin kombineret med disse stoffer.

Samtidig brug af opioider kan øge risikoen for obstipation.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Prævention til mænd og kvinder

På grund af vinflunins genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3), skal både mandlige og kvindelige patienter anvende tilstrækkelige og sikre præventionsmidler under behandlingen og i op til 4 måneder efter behandlingens ophør for mænd og 7 måneder efter behandlingens ophør for kvinder.

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af vinflunin til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist embryotoksicitet og teratogenicitet (se pkt. 5.3). Baseret på resultater fra dyrestudier og lægemidlets farmakologiske virkning er der en potentiel risiko for embryonale/føtale misdannelser.

Vinflunin bør derfor ikke anvendes under graviditet, medmindre det er absolut nødvendigt. Hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen, skal patienten oplyses om risikoen for det ufødte barn og overvåges omhyggeligt. Muligheden for genetisk rådgivning bør overvejes. Genetisk rådgivning anbefales også til patienter, der ønsker at få børn efter behandlingen.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i 7 måneder efter behandlingen.

Amning

Det er uvist, om vinflunin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. På grund af risiko for meget skadelige virkninger på spædbørn er amning kontraindiceret under behandling med vinflunin (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der bør søges rådgivning om nedfrysning af sæd inden behandling med vinflunin på grund af risikoen for irreversibel infertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Javlor kan forårsage bivirkninger såsom træthed (meget almindelig) og svimmelhed (almindelig), som kan have mindre eller moderat indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør dog vejledes til ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis de oplever uønskede reaktioner med mulig indvirkning på evnen til at udføre disse aktiviteter (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigste behandlingsrelaterede bivirkninger, som er rapporteret i de to fase II-forsøg og det ene fase III-forsøg for patienter med transitionalcellekarinom i urinvejene (TCCU) (450 patienter behandlet med vinflunin), var hæmatologiske lidelser, især neutropeni og anæmi; mave-tarmlidelser, især obstipation, anoreksi, kvalme, stomatitis/mukositis, opkastninger, mavesmerter og diarré samt almene lidelser som asteni/træthed.

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger er anført herunder efter systemorganklasse, hyppighed og sværhedsgrad (NCI CTC version 2.0). Bivirkningernes hyppighed defineres ved hjælp af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100 < 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er.

Tabel 4. Bivirkninger observeret hos patienter med transitionalcellekarinom i urinvejene, som har fået behandling med vinflunin

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger	Værste NCI grad pr. patient (%)	
			Alle grader	Grad 3-4
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Neutropen infektion	2,4	2,4
		Infektioner (virus-, bakterie-, svampe-)	7,6	3,6
	Ikke almindelige	Neutropen sepsis	0,2	0,2
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)	Ikke almindelig	Tumorsmerte ^a	0,2	0,2
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Neutropeni	79,6	54,6
		Leukopeni	84,5	45,2
		Anæmi	92,8	17,3
		Trombocytopeni	53,5	4,9
	Almindelig	Febril neutropeni	6,7	6,7
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed	1,3	0,2
Det endokrine system	Ikke almindelig	Uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH) ^a	0,4 ^b	0,4 ^b
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Hyponatriæmi	39,8	11,7
		Nedsat appetit	34,2	2,7
	Almindelig	Dehydrering	4,4	2,0
Psykkiske forstyrrelser	Almindelig	Insomni	5,1	0,2
Nervesystemet	Meget almindelig	Perifer sensorisk neuropati	11,3	0,9
		Synkope	1,1	1,1
	Almindelig	Hovedpine	6,2	0,7
		Svimmelhed	5,3	0,4
		Neuralgi	4,4	0,4
		Dysgeusi	3,3	0
	Neuropati	1,3	0	

	Ikke almindelig	Perifer motorisk neuropati	0,4	0
	Sjælden	Posterior reversibel encefalopati syndrom ^a	0,03 ^b	0,03 ^b
Øjne	Ikke almindelig	Synsforstyrrelser	0,4	0
Øre og labrynt	Almindelig	Øresmerter	1,1	0
	Ikke almindelig	Vertigo	0,9	0,4
		Tinnitus	0,9	0
Hjerte	Almindelig	Takykardi	1,8	0,2
	Ikke almindelig	Myokardieiskæmi	0,7	0,7
		Myokardieinfarkt	0,2	0,2
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension	3,1	1,6
		Venetrombose	3,6	0,4
		Flebitis	2,4	0
		Hypotension	1,1	0,2
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Dyspnø	4,2	0,4
		Hoste	2,2	0
	Ikke almindelig	ARDS (<i>respiratory distress syndrome</i>)	0,2	0,2
		Faryngolaryngeale smerter	0,9	0
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Obstipation	54,9	15,1
		Abdominalsmerter	21,6	4,7
		Opkastning	27,3	2,9
		Kvalme	40,9	2,9
		Stomatitis	27,1	2,7
		Diarré	12,9	0,9
	Almindelig	Ileus	2,7	2,2
		Dysfagi	2,0	0,4
		Bukkale sygdomme	4,0	0,2
		Dyspepsi	5,1	0,2
	Ikke almindelig	Odynofagi	0,4	0,2
		Gastriske forstyrrelser	0,8	0
		Oesophagitis	0,4	0,2
Gingivale sygdomme		0,7	0	
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Alopeci	28,9	NA
	Almindelig	Udslæt	1,8	0
		Urticaria	1,1	0
		Pruritus	1,1	0
		Hyperhidrose	1,1	0
	Ikke almindelig	Tør hud	0,9	0
		Erytem	0,4	0
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Myalgi	16,7	3,1
	Almindelig	Muskelsvaghed	1,8	0,7
		Artralgi	7,1	0,4
		Rygsmarter	4,9	0,4

		Kæbesmerter	5,6	0
		Smerter i ekstremiteterne	2,4	0
		Knoglesmerter	2,9	0
		Muskuloskeletale smerter	2,7	0,2
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Nyresvigt	0,2	0,2
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Asteni/træthed	55,3	15,8
		Reaktion på injektionsstedet	26,4	0,4
		Pyreksi	11,7	0,4
	Almindelig	Brystsmerter	4,7	0,9
		Kuldegysninger	2,2	0,2
		Smerte	3,1	0,2
		Ødem	1,1	0
Ikke almindelig	Ekstravasation	0,7	0	
Undersøgelser	Meget almindelig	Vægttab	24,0	0,4
	Ikke almindelig	Forhøjet niveau af aminotransferaser	0,4	0
		Vægtøgning	0,2	0

^a bivirkninger rapporteret fra post-marketing erfaring

^b frekvens beregnet på grundlag af non-TCCU kliniske forsøg

Bivirkninger ved alle indikationer

Herunder beskrives bivirkninger, der kan forekomme hos patienter med transitionalcellekarcinom i urinvejene, og hos patienter med andre sygdomme end denne indikation og som er potentielt alvorlige, eller bivirkninger, der er en klasseeffekt ved vinca-alkaloiderne:

Blod og lymfesystem

Grad 3/4 neutropeni blev observeret hos 43,8 % af patienterne. Svær anæmi og trombocytopeni var mindre almindelige (henholdsvis 8,8 og 3,1 %). Febril neutropeni defineret som ANC < 1.000/mm³ og feber ≥ 38,5° C af ukendt oprindelse uden klinisk mikrobiologisk dokumenteret infektion (NCI CTC version 2.0) blev observeret hos 5,2 % af patienterne. Infektion med grad 3/4 neutropeni blev observeret hos 2,8 % af patienterne.

I alt 8 patienter (0,6 % af den behandlede population) døde af infektion, der indtraf under neutropeni.

Mave-tarm-kanalen

Obstipation er en klasseeffekt af vinca-alkaloider: 11,8 % af patienterne oplevede svær obstipation under behandlingen med vinflunin. Grad 3/4 ileus, rapporteret hos 1,9 % af patienterne, var reversibel, når det blev behandlet medicinsk. Obstipation behandles medicinsk (se pkt. 4.4).

Nervesystemet

Sensorisk perifer neuropati er en klasseeffekt af vinca-alkaloider. 0,6 % af patienterne havde grad 3. Disse tilfælde forsvandt igen under forsøget.

Sjældne tilfælde af posterior reversibel encefalopatisyndrom er blevet rapporteret (se pkt. 4.4).

Kardiovaskulære sygdomme

Påvirkninger af hjertet er kendte klasseeffekter af vinca-alkaloider. Myokardieinfarkt eller iskæmi blev diagnosticeret hos 0,5 % af patienterne, og de fleste af dem havde en allerede eksisterende kardiovaskulær sygdom eller risikofaktorer. Én patient døde efter myokardieinfarkt og en anden på grund af hjerte- og respirationsstop.

Der er blevet observeret få forlængelser af QT-interval efter indgift af vinflunin.

Luftveje, thorax og mediastinum

Dyspnø indtraf hos 3,2 % af patienterne, men var sjældent alvorlig (grad 3/4: 1,2%).

Bronkospasmer blev rapporteret hos én patient, som blev behandlet med vinflunin i en anden sammenhæng end indikationen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Den hovedsagelige toksiske effekt, som skyldes en overdosering af vinflunin, er knoglemarvssuppression med risiko for svær infektion.

Der er ingen kendt modgift mod vinflunin-overdosis. I tilfælde af overdosering skal patienten opholde sig på en specialafdeling, og de vitale funktioner skal nøje overvåges. Der skal tages andre passende forholdsregler som blodtransfusioner, indgift af antibiotika og vækstfaktorer.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske midler, vinca-alkaloider og analoger, ATC-kode: L01CA05

Virkningsmekanisme

Vinflunin binder tubulin ved eller i nærheden af vinca-bindingssteder og hæmmer dermed dets polymerisering til mikrotubuli, hvilket resulterer i "treadmilling-suppression", forstyrrelse af den mikrotubulære dynamik, mitose-arrest og apoptose. *In vivo* udviser vinflunin en signifikant antitumoraktivitet mod et bredt spektrum af humane xenografter hos mus, både i forbindelse med længere overlevelse og hæmning af tumorvæksten.

Klinisk virkning og sikkerhed

Et fase III-forsøg og to fase II-forsøg understøtter anvendelsen af Javlor til behandling af fremskreden eller metastatisk transitionalcellecarcinom i urinvejene som andevalgsbehandling, hvor et tidligere platinholdig behandlingsregime har svigtet.

I de to kliniske, åbne, multicenter-, enkeltgruppe- fase II-forsøg blev i alt 202 patienter behandlet med vinflunin.

I det kliniske, åbne, kontrollerede, multicenter- fase III-forsøg blev 253 patienter randomiseret til behandling med vinflunin + BSC (*best supportive care*) og 117 patienter til BSC-gruppen. Den mediane samlede overlevelse var 6,9 måneder (vinflunin + BSC) vs. 4,6 måneder (BSC), men forskellen var ikke statistisk signifikant; *hazard ratio* 0,88 (95%-konfidensinterval (CI) 0,69-1,12). Der kunne imidlertid ses en statistisk signifikant effekt på den progressionsfri overlevelse (PFS). Den mediane PFS var 3,0 måneder (vinflunin + BSC) i forhold til 1,5 måneder (BSC) ($p=0,0012$).

Desuden viste en forudspecificeret multivariat-analyse, som blev udført på ITT-populationen, at vinflunin havde en statistisk signifikant behandlingseffekt ($p=0,036$) på den samlede overlevelse, når de prognostiske faktorer (PS, visceral afficering, alkaliske fosfataser, hæmoglobin, strålebehandling af bækkenet) blev taget med i betragtning; *hazard ratio* 0,77 (95% CI 0,61-0,98). En statistisk signifikant forskel på den samlede overlevelse ($p=0,040$) blev også set i den population, der var egnet til behandling (hvilket udelukkede 13 patienter med klinisk signifikante protokolbrud ved *baseline*, som ikke var egnede til behandling); risikoforhold 0,78 (95% CI 0,61-0,99). Dette anses for at være den

mest relevante population for effektanalysen, da den bedst afspejler den påtænkte population til behandling.

Effekt blev påvist hos patienter både med og uden tidligere behandling med cisplatin.

I den population, der var egnet til behandling, viste subgruppeanalyserne i overensstemmelse med den tidligere brug af cisplatin i forhold til BSC for den samlede overlevelse (OS) et HR (95% CI) = [0,64 (0,40 - 1,03); p=0,0821] ved fravær af tidligere brug af cisplatin, og et HR på (95% CI) = [0,80 (0,60 - 1,06); p=0,1263] ved forekomst af tidligere brug af cisplatin. Ved justering af de prognostiske faktorer viste analyserne af OS i delgrupperne af patienter uden tidligere brug af cisplatin et HR på (95% CI) = [0,53 (0,32-0,88); p=0,0143] og med tidligere brug af cisplatin et HR på (95% CI) = [0,70 (0,53-0,94); p=0,0174].

I subgruppeanalyserne af tidligere brug af cisplatin i forhold til BSC for progressionsfri overlevelse (PFS) var resultaterne: HR (95% CI) = [0,55 (0,34-0,89); p=0,0129] ved fravær af tidligere brug af cisplatin, og HR (95% CI) = [0,64 (0,48-0,85); p=0,0040] ved forekomst af tidligere brug af cisplatin. Ved justering af de prognostiske faktorer viste analyserne af PFS i delgrupperne af patienter uden tidligere brug af cisplatin et HR på (95% CI) = [0,51(0,31-0,86); p=0,0111] og med tidligere brug af cisplatin et HR på (95% CI) = [0,63(0,48-0,84); p=0,0016].

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Javlor i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af urinleder- og blærekarinom og behandling af brystkarinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Vinflunins farmakokinetik er lineær inden for området af indgivne doser (fra 30 mg/m² til 400 mg/m²) hos cancerpatienter.

AUC for vinflunin korrelerede signifikant med sværhedsgraden af leukopeni, neutropeni og træthed.

Fordeling

Vinflunin er moderat bundet til humane plasmaproteiner (67,2±1,1 %) med et forhold mellem plasmaet og helblod-koncentrationerne på 0,80±0,12. Proteinbinding omfatter primært lipoproteiner med høj densitet og serumalbumin og er ikke-mættelige i det område af vinfluninkoncentrationer, der er observeret hos patienter. Binding til alfa-1 syreglykoprotein og til trombocytter er ubetydelig (< 5 %).

Det terminale fordelingsvolumen er stort, 2422±676 liter (ca. 35 l/kg), hvilket tyder på en omfattende fordeling i vævene.

Biotransformation

Alle identificerede metabolitter dannes af cytochrom CYP3A4-isoenzymer med undtagelse af 4-O-deacetylvinflunin (DVFL), som er den eneste aktive metabolit og hovedmetabolitten i blod, der dannes af multiple esteraser.

Elimination

Vinflunin elimineres efter et multi-eksponentielt koncentrationshenfald med en terminal halveringstid (t_{1/2}) tæt på 40 timer. DVFL dannes langsomt og elimineres langsommere end vinflunin (t_{1/2} på ca. 120 timer).

Udskillelsen af vinflunin og dens metabolitter sker gennem fæces (2/3) og urin (1/3).

I en populationsfarmakokinetisk analyse af 372 patienter (656 farmakokinetiske profiler) var den totale clearance i blodet 40 l/t med lav inter- og intra-individuel variabilitet (henh. 25 % og 8 %, udtrykt som variationskoefficient).

Farmakokinetik i specielle populationer

Nedsat leverfunktion

Ingen ændringer af vinflunin og DVFL-farmakokinetik blev observeret hos 25 patienter, der udviste forskellige grader af nedsat leverfunktion sammenlignet med patienter med normal leverfunktion. Dette blev bekræftet yderligere af den populationsfarmakokinetiske analyse (intet forhold mellem vinflunin-clearance og biologiske markører ved den nedsatte leverfunktion). Dosisjusteringer anbefales dog til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Et farmakokinetisk fase I-studie blev udført med 2 grupper patienter med nedsat nyrefunktion klassificeret i henhold til den kalkulerede kreatinin-clearance (CrCl): Gruppe 1 (n=13 patienter) med moderat nedsat nyrefunktion ($40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$) og gruppe 2 (n=20 patienter) med svært nedsat nyrefunktion ($20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$). De farmakokinetiske resultater af dette studie indikerede en reduktion af vinflunin-clearance, når CrCl er reduceret. Dette er yderligere bekræftet af den populationsfarmakokinetiske analyse (56 patienter med CrCl mellem 20 ml/min og 60 ml/min), som viser, at vinflunin-clearance påvirkes af kreatinin-clearance (Cockcroft-Gault-formlen). Dosisjustering anbefales til patienter med moderat og svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Ældre (≥ 75 år)

Et farmakokinetisk fase I-forsøg er blevet udført med ældre patienter (n = 46). Vinflunindosis blev justeret i forhold til de 3 nedenfor viste aldersgrupper:

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

Vinflunin-clearance var signifikant nedsat hos patienter > 80 år sammenlignet med en kontrolgruppe af yngre patienter < 70 år. Vinflunins farmakokinetik var ikke ændret hos patienter $70 \text{ år} \leq \text{alder} < 75 \text{ år}$ og $75 \text{ år} \leq \text{alder} < 80 \text{ år}$.

Baseret både på farmakokinetik og sikkerhedsdata anbefales dosisreduktion hos ældre: $75 \text{ år} \leq \text{alder} < 80 \text{ år}$ og $\text{alder} \geq 80 \text{ år}$. Ved efterfølgende cyklusser skal dosis justeres i forhold til toksiciteten (se pkt. 4.2).

Andre

Ifølge den populationsfarmakokinetiske analyse havde hverken køn eller *performance status* (ECOG-score) nogen indvirkning på vinflunin-clearance, som er direkte proportional med legemsoverfladen.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Skanningsforsøg, der undersøgte fordelingen af radioaktivt vinflunin i rotter, viste, at vinflunin-niveauet i lunger, nyrer, lever, spytkirtler og endokrine kirtler samt mave-tarmkanalen hurtigt blev højere end i blodet.

Prækliniske data viste moderat til svær neutropeni og mild anæmi i alle testede arter med levertoksicitet hos hunde og rotter (karakteriseret ved dosisafhængige stigninger i leveraminotransferaser og levernekrose/hepatocellulære ændringer ved høje doser). Disse toksiske effekter var dosisrelaterede og helt eller delvist reversible efter en restitutionsperiode på 1 måned. Vinflunin medførte ikke perifer neuropati hos dyr.

Vinflunin har vist sig at være klastogen (medfører kromosombrud) i *in vivo* mikronukleus test på rotter samt mutagene og klastogene i en muselymfomtest (uden metabolisk aktivering).

Vinflunins karcinogene potentiale er ikke blevet undersøgt.

I reproduktionsforsøgene viste vinflunin sig at være embryoletalt og teratogent hos kaniner og teratogent hos rotter. I det præ- og postnatale udviklingsforsøg hos rotter medførte vinflunin

misdannelser af uterus og vagina hos 2 hunner og havde en negativ påvirkning på parringen, og/eller den ovulære implantation og reducerede antallet af *concepti* betydeligt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under punkt 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Fortyndet opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet under brugen er påvist for det fortyndede lægemiddel på følgende måde:

- beskyttet mod lys i polyethylen- eller polyvinylchlorid-infusionsposer i op til 6 dage i køleskab (2 °C - 8 °C) eller i op til 24 timer ved 25 °C.
- udsat for lys i polyethylen- eller polyvinylchlorid-infusionssæt i op til 1 time ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks efter fortyndingen. Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold inden brugen brugerens ansvar og bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C - 8 °C, med mindre fortyndingen er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klare type I-hætteglas, som er lukket med en grå butyl- eller sort chlorobutylgummiprop, dækket med en krympet aluminiumsring og en hætte. Hvert hætteglas indeholder enten 2 ml (50 mg vinflunin), 4 ml (100 mg vinflunin) eller 10 ml (250 mg vinflunin) koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelser med 1 og 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forholdsregler ved forberedelse og indgift.

Vinflunin er et cytotoxisk anticancerlægemiddel, og ligesom med andre potentielt toksiske stoffer skal der udvises forsigtighed ved håndteringen af Javlor. Fremgangsmåden til korrekt håndtering og destruktion af anticancermedicin skal tages i betragtning. Alle overførselsprocedurer kræver streng overholdelse af aseptiske teknikker, hvor der helst skal anvendes en vertikal laminar flow sikkerhedshætte. Javlor-opløsningen til infusion bør kun tilberedes og indgives af kvalificeret

personale, der er instrueret i håndteringen af cytotoxiske stoffer. Ansatte, som er gravide, bør ikke håndtere Javlor. Det anbefales at anvende handsker, sikkerhedsbriller og beskyttelsestøj.

Hvis opløsningen kommer i kontakt med huden, skal denne straks vaskes omhyggeligt med vand og sæbe. Hvis den kommer i kontakt med slimhinderne, skal disse skylles grundigt med vand.

Fortynding af koncentratet

Den mængde Javlor (koncentrat), der svarer til den beregnede dosis vinflunin, bør blandes i en 100 ml pose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning. Glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning, kan også anvendes. Den fortyndede opløsning skal beskyttes mod lys indtil infusion: se pkt. 6.3.

Administration

KUN til intravenøs anvendelse.

Javlor er kun til engangsbrug.

Efter opløsning af Javlor-koncentratet indgives Javlor-opløsningen til infusion på følgende måde:

- Der bør etableres en veneadgang til en 500 ml pose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning, i en større vene, helst i den øvre del af underarmen, eller ved brug af et centralt venekateter. Vener på håndryggen og dem, der er tæt på leddene, bør undgås
- Den intravenøse infusion bør påbegyndes med halvdelen af 500 ml-posen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning, dvs. 250 ml, med en fritløbende hastighed for at vurdere passagen i venen.
- Javlor-opløsningen til infusion bør anbringes ved injektionsporten i den side, der er tættest på 500 ml posen, for yderligere at fortynde Javlor under indgiften.
- Javlor-opløsningen til infusion bør indgives i løbet af 20 minutter
- Passagen bør vurderes jævnligt, og sikkerhedsforanstaltningerne vedrørende ekstravasation bør fastholdes gennem hele infusionen.
- Når infusionen er færdig, bør det resterende 250 ml af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning fra infusionsposen løbe i en flydende hastighed på 300 ml/time. For at gennemskylle venen skal indgiften af Javlor-opløsningen til infusion altid efterfølges med mindst en lige så stor mængde natriumchloridopløsning på 9 mg/ml (0,9 %) til infusion eller glucoseopløsning 50 mg/ml (5 %) til infusion.

Destruktion

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for cytotoxiske lægemidler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/550/001-012

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. september 2009

Dato for seneste fornyelse: 16. maj 2014

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
F-64320 Idron
Frankrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringsystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Javlor 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
vinflunin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

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

Et 2 ml hætteglas indeholder 50 mg vinflunin (som ditartrat)
Et 4 ml hætteglas indeholder 100 mg vinflunin (som ditartrat)
Et 10 ml hætteglas indeholder 250 mg vinflunin (som ditartrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Vand til injektionsvæsker som hjælpestof.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

1 hætteglas à 2 ml
10 hætteglas à 2 ml
1 hætteglas à 4 ml
10 hætteglas à 4 ml
1 hætteglas à 10 ml
10 hætteglas à 10 ml

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

KUN til intravenøs anvendelse, efter fortynding
Kan medføre døden, hvis givet ad andre veje.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk: Håndter med forsigtighed.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

Se indlægssedlen for opbevaringstid for det fortyndede lægemiddel.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.



Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/09/550/001 (æske med 1 hætteglas à 2 ml med grå prop)
EU/1/09/550/002 (æske med 10 hætteglas á 2 ml med grå prop)
EU/1/09/550/003 (æske med 1 hætteglas à 4 ml med grå prop)
EU/1/09/550/004 (æske med 10 hætteglas à 4 ml med grå prop)
EU/1/09/550/005 (æske med 1 hætteglas à 10 ml med grå prop)
EU/1/09/550/006 (æske med 10 hætteglas à 10 ml med grå prop)
EU/1/09/550/007 (æske med 1 hætteglas à 2 ml med sort prop)
EU/1/09/550/008 (æske med 10 hætteglas à 2 ml med sort prop)
EU/1/09/550/009 (æske med 1 hætteglas à 4 ml med sort prop)
EU/1/09/550/010 (æske med 10 hætteglas à 4 ml med sort prop)
EU/1/09/550/011 (æske med 1 hætteglas à 10 ml med sort prop)
EU/1/09/550/012 (æske med 10 hætteglas à 10 ml med sort prop)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget for krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC: {nummer}
SN: {nummer}
NN: {nummer}

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Javlor 25 mg/ml sterilt koncentrat
vinflunin
KUN i.v. anvendelse, efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Se indlægssedlen

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

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

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Javlor 25 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning vinflunin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Javlor
3. Sådan skal du bruge Javlor
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Javlor indeholder det aktive stof vinflunin, som hører til en gruppe af anticancermedicin ved navn vinca-alkaloider. Disse lægemidler påvirker væksten af cancercellerne ved at stoppe celledeling, hvilket fører til celledød (cytotoksicitet).

Javlor anvendes til behandling af fremskreden eller metastatisk cancer i blæren og urinvejene, hvor en tidligere behandling med platinholdige medicin har slået fejl.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Javlor

Brug ikke Javlor

- hvis du er allergisk over for vinflunin eller over for andre vinca-alkaloider (vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin),
- hvis du har haft (i de sidste 2 uger) eller på nuværende tidspunkt har en svær infektion,
- hvis niveauet af hvide blodlegemer og/eller blodplader i dit blod er for lavt,
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen:

- hvis du har problemer med leveren, nyrene eller hjertet,
- hvis du oplever neurologiske symptomer, som kan være tegn på ”posteriort reversibelt encefalopatisyndrom”: hævsel i hjernen med virkninger, der som regel er midlertidige, såsom hovedpine, ændret mental tilstand (kan medføre forvirring og koma), kramper, ændringer i syn, højt blodtryk, kvalme og opkastning, da du måske er nødt til at stoppe med at få denne medicin,
- hvis du oplever symptomer på hyponatriæmi (lavt natriumindhold i blodet) eller et ”syndrom med u hensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon”, såsom hovedpine, træthed, kramper eller koma. Regelmæssig overvågning af serum-natrium-niveauer anbefales under behandling med Javlor.
- hvis du tager anden medicin, som er nævnt under ”Brug af anden medicin sammen med Javlor” nedenfor,

- hvis du har forstoppelse, eller hvis du bliver behandlet med lægemidler mod smerter (opioider), eller hvis du har cancer i maveregionen, eller hvis du tidligere er blevet opereret i maven, Forstoppelse er en meget almindelig bivirkning af Javlor. For at forhindre forstoppelse kan du få afføringsmidler.
- hvis du ønsker at få et barn (se vigtige anbefalinger til mænd og kvinder under ”Graviditet, amning og frugtbarhed” nedenfor).

Dine blodcelletal vil blive kontrolleret regelmæssigt inden og under behandlingen, da lave blodcelletal er en meget almindelig bivirkning ved Javlor.

Intratekal indgivelse af Javlor kan medføre død. Javlor må ikke gives intratekalt (i rygmarvskanalen).

Børn og unge

Javlor-behandling er ikke beregnet til børn og unge.

Brug af andre lægemidler sammen med Javlor

Fortæl altid lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Du skal især tale med din læge, hvis du tager medicin, der indeholder et eller flere af følgende aktive stoffer:

- ketoconazol og itraconazol, som bruges til at behandle svampeinfektioner,
- opioider, som bruges til at behandle smerter,
- ritonavir, som bruges til at behandle hiv-infektion,
- doxorubicin, pegyleret liposomal doxorubicin, paclitaxel og docetaxel, som bruges til at behandle visse typer cancer,
- rifampicin, som bruges til at behandle tuberkulose eller meningitis
- naturlægemidler, som indeholder perikon (*Hypericum perforatum*), som bruges til at behandle lettere eller moderate depressioner.

Eller hvis du tager lægemidler, der kan forårsage ændringer på et elektrokardiogram (ekg), især lægemidler, der forårsager ”forlænget QT-interval”.

Brug af Javlor sammen med mad og drikke

Du skal tale med din læge, hvis du drikker grapefrugtjuice, da det kan forstærke virkningen af Javlor. Du skal også drikke vand og spise mad med højt fiberindhold.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du begynder behandlingen.

Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder eller en mand, der er i stand til at få børn, skal du bruge passende og sikker prævention under behandlingen og i 4 måneder efter din sidste dosis af Javlor, hvis du er en mand, eller i 7 måneder efter din sidste dosis, hvis du er en kvinde.

Graviditet

Du må ikke få Javlor, hvis du er gravid, medmindre det er absolut nødvendigt.

Hvis du bliver gravid under behandlingen, skal du oplyses om risikoen for det ufødte barn og holdes under nøje kontrol.

Amning

Du må ikke amme, når du er i behandling med Javlor.

Frugtbarhed

Hvis du ønsker at gøre en kvinde gravid, skal du søge vejledning hos din læge. Du ønsker måske at søge råd om opbevaring af sæd, inden du starter behandlingen, eftersom behandling med vinflunin kan nedsætte frugtbarheden permanent.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Javlor kan forårsage bivirkninger, såsom træthed og svimmelhed. Undlad at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du får bivirkninger, der påvirker evnen til at koncentrere sig og reaktionsevnen.

3. Sådan skal du bruge Javlor

Dosering

Den anbefalede dosis til voksne patienter er 320 mg/m² kropsoverflade (dette beregnes af lægen ifølge din vægt og højde). Behandlingen skal gentages hver 3. uge.

Det er ikke nødvendigt at justere dosen på baggrund af alder hos patienter under 75 år. Lægen vil justere dosen, hvis du er 75 år eller derover.

Din læge vil også justere startdosen af Javlor ud fra fysiske tilstand og i specifikke situationer:

- hvis du tidligere har fået strålebehandling af bækkenet
- hvis du har moderate eller svære nyreproblemer
- hvis du har leverproblemer

Under behandlingen vil lægen eventuelt nedsætte dosen af Javlor eller udskyde eller afbryde behandlingen, hvis du får visse bivirkninger

Sådan indgives Javlor

Javlor MÅ KUN indgives intravenøst.

Javlor bliver givet til dig af kvalificeret sundhedspersonale (der er uddannet i brugen af cancerbehandling på specialafsnit) som en intravenøs infusion (drop i venen), der varer i 20 minutter. Javlor er et koncentrat, der skal opløses inden indgiften.

Hvis du har fået for meget Javlor

Du får indgivet dette lægemiddel af lægen eller sygeplejersken. Hvis du får for meget (en overdosis), vil lægen undersøge dig for bivirkninger.

Hvis du har glemt at få Javlor

Det er meget vigtigt, at du ikke springer en dosis af dette lægemiddel over. **Ring omgående til lægen** for at få en ny tid, hvis du glemmer en aftale.

Hvis du holder op med at få Javlor

Lægen beslutter, hvornår du skal stoppe behandlingen. Hvis du ønsker at stoppe behandlingen før tid, skal du drøfte dine andre behandlingsmuligheder med lægen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl straks lægen, hvis du udvikler nogen af følgende alvorlige bivirkninger, mens du bliver behandlet med Javlor:

- Feber og/eller kuldegysninger, som kan være tegn på infektion,
- Brystsmerter, som kan være tegn på hjerteanfald,
- Forstoppelse, hvor behandling med afføringsmidler ikke er tilstrækkeligt,
- Neurologiske symptomer, som kan være tegn på ”posteriort reversibelt encefalopatisyndrom”: hævelse i hjernen med virkninger, der som regel er forbigående, såsom hovedpine, ændret mental

tilstand (kan medføre forvirring og koma), kramper, ændringer i syn, højt blodtryk, kvalme og opkastning (se afsnit 2 "Advarsler og forsigtighedsregler").

Andre bivirkninger kan indbefatte:

Meget almindelige (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- mavesmerter, kvalme, opkastning
- forstoppelse, diarré
- betændelse i mundens slimhinde
- træthed, muskelsmerter
- manglende følesans på grund af nerveskade (perifer sensorisk neuropati)
- vægttab, nedsat appetit
- hårtab
- reaktioner på injektionsstedet (smerte, rødme, hævelse)
- feber
- lave niveauer af hvide blodlegemer, røde blodlegemer og/eller blodplader (ses i blodprøve)
- lave niveauer af natrium i blodet (hyponatriæmi), hvilket ses i en blodprøve.

Almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- infektion (infektion med lave niveauer af hvide blodlegemer (febril neutropeni), infektioner (virus-, bakterie-, svampe-) med symptomer såsom høj feber og forringet almentilstand, kuldegysninger, svedeture, smerter
- allergi, dehydrering, hovedpine, hududslæt, kløe (pruritus), nældefeber
- stop i tarmpassagen (tarmslyng), fordøjelsesproblemer (dyspepsi), synkebesvær (dysfagi), smerter i munden, på tungen og tandpine, smagsforstyrrelser
- muskelslaphed, smerter i kæben, smerter i ekstremiteterne, rygmerter, smerter i leddene, muskelsmerter, smerter i knoglerne, øresmerter
- svimmelhed, søvnløshed, forbigående bevidsthedstab (besvimelse)
- vanskeligheder med bevægeapparatet på grund af nerveskade (neuropati) og nervesmerter (neuralgi)
- hurtige hjerteslag (puls), forhøjet blodtryk, nedsat blodtryk
- problemer med vejrtrækningen (dyspnø), hoste, smerter i brystet
- hævede arme, hænder, fødder, ankler, ben og andre dele af kroppen
- årebetændelse (flebitis) og dannelse af blodpropper i blodkarrene (trombose)

Ikke almindelige (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- blodinfektion med lave niveauer af hvide blodlegemer (neutropen sepsis)
- synsforstyrrelser
- tør hud, hudrødme
- nerveskade, der medfører forstyrrelser i musklernes sammentrækning (perifer motorisk neuropati)
- betændelse i spiserøret (øsofagitis), synkesmerter (odonyfagi), halssmerter, tandkødsproblemer
- vægtstigning
- vandladningsproblemer, hvilket kan være tegn på nedsat nyrefunktion
- ringen eller summen for ørerne (tinnitus)
- øgede leverenzymmer (ses i blodprøve)
- uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon, som er en sygdom der forårsager lave niveauer af natrium i blodet.
- tumorsmerter
- fornemmelse af, at rummet snurrer rundt (vertigo)
- hjerteanfald (myokardieinfarkt), nedsat blodforsyning (myokardieiskæmi)
- vejrtrækningsbesvær, hvilket kan være et symptom på akut lunge svigt, som er en alvorlig og livstruende tilstand
- ekstravasation (når et lægemiddel, som normalt sprøjtes ind i en vene, siver ud eller ved en fejl indgives i det omkringliggende væv, hvilket kan medføre alvorlig skade).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke Javlor efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Udl. dato. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Det er meget usandsynligt, at du vil blive bedt om at opbevare denne medicin. Opbevaringsforholdene er beskrevet i detaljer i det afsnit, der er tiltænkt læger eller kvalificeret sundhedspersonale.

Uåbnede hætteglas

Opbevares i køleskab (2°C-8°C).

Opbevares i originalpakningen for at beskytte mod lys.

Fortyndet opløsning

Den fortyndede opløsning skal anvendes straks.

Spørg apoteketspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Javlor indeholder:

- Aktivt stof: vinflunin. Hver ml af koncentratet indeholder 25 mg af vinflunin (som ditartrat).
 - Et 2 ml hætteglas indeholder 50 mg vinflunin (som ditartrat).
 - Et 4 ml hætteglas indeholder 100 mg vinflunin (som ditartrat).
 - Et 10 ml hætteglas indeholder 250 mg vinflunin (som ditartrat).
- Øvrige indholdsstoffer: Vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Javlor er en klar, farveløs til bleggul opløsning. Det leveres i et klart hætteglas, der indeholder 2 ml, 4 ml eller 10 ml koncentrat og lukkes med en gummiprop. Hver pakning indeholder 1 eller 10 hætteglas. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Frankrig

Fremstiller

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
F-64320 Idron
Frankrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:
INSTRUKTION VEDRØRENDE ANVENDELSEN

Generelle forholdsregler ved forberedelse og indgift.

Vinflunin er et cytotoxisk anticancerlægemiddel, og ligesom med andre potentielt toksiske stoffer skal der udvises forsigtighed ved håndteringen af Javlor. Fremgangsmåder til korrekt håndtering og destruktion af anticancermedicin skal tages i betragtning. Alle overførselsprocedurer kræver streng overholdelse af aseptiske teknikker, hvor der helst skal anvendes en vertikal laminar flow sikkerhedshætte. Javlor bør kun tilberedes og indgives af kvalificeret personale, der er instrueret i håndteringen af cytotoxiske stoffer. Ansatte, som er gravide, bør ikke håndtere Javlor. Det anbefales at anvende handsker, sikkerhedsbriller og beskyttelsestøj.

Hvis opløsningen kommer i kontakt med huden, skal denne straks vaskes omhyggeligt med vand og sæbe. Hvis den kommer i kontakt med slimhinderne, skal disse skylles grundigt med vand.

Fortynding af koncentratet

Den mængde af Javlor (koncentrat), der svarer til den beregnede dosis vinflunin, bør blandes i en 100 ml pose med en natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning. Glucose 50 mg/ml (5 %) til infusionsvæske, opløsning, kan også anvendes. Den fortyndede opløsning skal beskyttes mod lys indtil infusion.

Indgivelsesmåde

KUN til intravenøs anvendelse.

Javlor er kun til engangsbrug.

Efter opløsning af Javlor-koncentratet indgives opløsningen til infusion på følgende måde:

- Der bør etableres en veneadgang til en 500 ml pose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) til infusionsvæske, opløsning, i en større vene, helst i den øvre del af underarmen, eller ved brug af et centralt venekateter. Vener på håndryggen og dem, der er tæt på leddene, bør undgås.
- Den intravenøse infusion bør påbegyndes med halvdelen af 500 ml posen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning, dvs. 250 ml, med en fritløbende hastighed for at vurdere passagen i venen.
- Javlor-opløsningen til infusion bør anbringes ved injektionsporten i den side, der er tættest på 500 ml posen, for yderligere at fortynde Javlor under indgiften.
- Javlor-opløsningen til infusion bør indgives i løbet af 20 minutter.
- Passagen bør vurderes jævnlige, og sikkerhedsforanstaltningerne vedrørende ekstravasation bør fastholdes gennem hele infusionen.
- Når infusionen er færdig, bør det resterende 250 ml af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning fra infusionsposen løbe i en flydende hastighed på 300 ml/time. For at gennemskylle venen skal

indgiften af Javlor altid efterfølges med mindst en lige så stor mængde natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning eller glucose 50 mg/ml (5 %) til infusionsvæske, opløsning.

Destruktion

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer for cytotoxiske lægemidler.

Opbevaringsbetingelser:

Uåbnet hætteglas:

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Opbevares i originalpakningen for at beskytte mod lys.

Fortyndet opløsning:

Kemisk og fysisk stabilitet under brugen er påvist for den fortyndede opløsning på følgende måde:

- beskyttet mod lys i polyethylen- eller polyvinylchlorid-infusionsposer i op til 6 dage i køleskab (2°C – 8°C) eller i op til 24 timer ved 25°C.

- udsat for lys i polyethylen- eller polyvinylchlorid-infusionssæt ved 25°C i op til 1 time.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes straks efter fortyndingen. Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold inden brugen brugerens ansvar og bør normalt ikke være længere end 24 timer ved 2°C – 8°C, medmindre fortyndingen er sket under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.