

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Javlur 25 mg/mL konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru wiehed ta' konċentrat fih 25 mg ta' vinflunine (bħala ditartrat).

Kunjett wiehed ta' 2 mL fih 50 mg ta' vinflunine (bħala ditartrat).

Kunjett wiehed ta' 4 mL fih 100 mg ta' vinflunine (bħala ditartrat).

Kunjett wiehed ta' 10 mL fih 250 mg ta' vinflunine (bħala ditartrat).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għall-soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Soluzzjoni ċara, bla kulur għal isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Javlur huwa indikat fil-monoterapija għall-kura ta' pazjenti adulti b'karċinoma fiċ-ċelloli transizzjonali avvanzat jew metastatiku tal-apparat uroteljali wara falliment ta' dieta preċedenti li fih il-platinu.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' vinflunine ma gietx studjata f'pazjenti b' skala ta' kapaċità ≥ 2 .

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura ta' vinflunine għandha tiġi inizzjata taħt ir-responsabbiltà ta' tabib kwalifikat f' użu ta' kimoterapija kontra l-kanċer u hija limitata għall-unitajiet speċjalizzati fl-għoti tal-kimoterapija ċitotossika.

Qabel kull ċiklu, il-monitoraġġ adegwat ta' l-għadd komplet tad-demem għandu jsir biex jiġi vverifikat l-għadd assolut tan-newtrofili (ANC), plejtlits u emoglobina bħala newtopenja, tromboċitopenja u anemija huma reazzjonijiet avversi frekwenti tal-vinflunine.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hi 320 mg/m² ta' vinflunine f'infużjoni ġol-vina ta' 20 minuta kull 3 ġimgħat.

F'każ ta' Skala ta' Kapaċità WHO/ECOG (PS) ta' 1 jew PS ta' 0 u irradjazzjoni preċedenti fil-pelvi, il-kura għandha tinbeda b'doża ta' 280 mg/m². Fl-assenza ta' xi tossiċità ematoloġika waqt l-ewwel ċiklu li jikkawża dewmien fil-kura jew tnaqqis fid-doża, id-doża għandha tiżdied għal 320 mg/m² kull 3 ġimgħat għall-ċikli sussegwenti.

Komedikazzjoni rakkomandata

Sabiex tevita stitikezza, lassattivi u miżuri tad-dieta inkluż idratazzjoni orali huma rakkomandati minn jum 1 sa jum 5 jew 7 wara kull amministrazzjoni ta' vinflunine (ara sezzjoni 4.4).

Agġustament jew twaqqif tad-doża minhabba tossiċità

Tabella 1: Dewmien tad-doża għall-ċikli sussegwenti minhabba tossiċità

Tossiċità	Jum 1 għoti tat-trattament
Neutropenja ($ANC < 1000 /mm^3$) jew Tromboċitopenja (plejtlets $< 100,000/mm^3$)	- Dewmien sa l-fejtan ($ANC \geq 1,000/mm^3$ u plejtlets $\geq 100,000/mm^3$) u aġġusta d-doża jekk hemm bżonn (ara lista 2) - Twaqqif jekk ma seħħx fejqan fiż-żmien ġimgħatejn
Tossiċità fl-organi: moderata, serja jew ta' theddida għall-ħajja	- Dewmien sa l-fejtan minn tossiċità ħafifa jew xejn, jew biex tibda l-istat tal-linja ta' bażi u aġġusta d-doża jekk hemm bżonn (ara lista 2) - Twaqqif jekk ma seħħx fejqan fiż-żmien ġimgħatejn
Iskemija kardijaka f'pazjenti b'storja minn qabel ta' infart mijokardjali jew angina pettori	- Twaqqif

Agġustamenti tad-doża minhabba tossiċità

Tabella 2: Agġustamenti tad-doża minhabba tossiċità

Tossiċità (NCI CTC v 2.0)	Agġustament tad-doża				
	Doża inizzjali ta' vinflunine ta' 320 mg/m ²			Doża inizzjali ta' vinflunine ta' 280 mg/m ²	
	L-Ewwel Okkorrenza	It-tieni okkorrenza konsekuttiva	It-tielet okkorrenza konsekuttiva	L-Ewwel Okkorrenza	It-tieni okkorrenza konsekuttiva
Newtropsenja Grad 4 ($ANC < 500/mm^3$) > 7 ijiem	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Interruzzjoni Definitiva tal-Kura	250 mg/m ²	Interruzzjoni Definitiva tal-Kura
Newtropsenja bid-deni ($ANC < 1,000/mm^3$ u deni $\geq 38,5$ °C)					
Mukożite jew Stitikezza Grad 2 \geq 5 ijiem jew Grad \geq 3 kull dewmien ¹					
Kull tossiċità oħra Grad \geq 3 (serja jew ta' theddida għall-ħajja) (b'eċċezzjoni ta' Grad 3 rimettar jew dardir) ²					

*Istitut Nazzjonali tal-Kanċer, Kriterji ta' Tossiċità Komuni Verżjoni 2.0 (NCI-CTC v 2.0)

¹ NCI CTC Grad 2 stitikezza hi definita bħala bżonn ta' lassattivi, Grad 3 bħala stitikezza esagerata li jkollha bżonn evakwazzjoni manwali jew enema, Grad 4 bħala ostruzzjoni jew megakolon tossika. Mukożite Grad 2 hi definita bħala "moderata", Grad 3 bħala "serja" u Grad 4 bħala "theddida għall-ħajja"

² NCI CTC Grad 3 dardir hu definit bħala ebda teħid sinifikanti, li jirrikjedi fluwidi ġol-vini. Grad 3 rimettar bħala \geq 6 episodji fi 24 siegħa fuq pretrattament; jew bżonn ta' fluwidi ġol-vini.

Populazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment epatiku

Intemm studju ta' fażi I dwar il-farmakokinetika u t-tollerabbiltà f'pazjenti b'test tal-funzjonijiet tal-fwied mibdul (ara sezzjoni 5.2). Il-farmakokinetiċi tal-vinflunine ma ġiex immodifikat f'dawk il-pazjenti, madankollu bbażata fuq modifikazzjonijiet ta' parametri epatiċi bijoloġiċi wara l-amministrazzjoni tal-vinflunine (gamma glutamyl transferasi (GGT), transaminasi, bilirubin), ir-rakkomandazzjonijiet tad-dożi huma kif ġejjin:

- Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti
 - b'ħin prothrombin > 70% NV (Valur Normali) u li jipprezentaw għallinqas wieħed mill-kriterji li ġejjin [ULN (Limitu ta' Fuq tan-Normal) < bilirubin ≤ 1.5×ULN u/jew 1.5×ULN < transaminasi ≤ 2.5×ULN u/jew ULN < GGT ≤ 5×ULN],
 - b'transaminasi ≤ 2.5×ULN (< 5×ULN biss f'każ ta' metastasi fil-fwied)
- Id-doża rakkomandata ta' vinflunine hi 250mg/m² mogħtija darba kull 3 ġimgħat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child-Pugh grad A) jew f'pazjenti b'ħin protrombin ≥ 60% NV u 1.5×ULN < bilirubin ≤ 3×ULN u li jipprezentaw għallinqas wieħed mill-kriterji li ġejjin: [transaminasi > ULN u/jew GGT > 5×ULN],
- Id-doża rakkomandata ta' vinflunine hi 200mg/m² mogħtija darba kull 3 ġimgħat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat (Child-Pugh grad B) jew f'pazjenti b'ħin protrombin ≥ 50% NV u bilirubin > 3×ULN u transaminases > ULN u GGT > ULN,

Il-vinflunine ma ġiex evalwat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (b'grad Child-Pugh C), jew f'pazjenti b'ħin protrombin < 50% NV jew b'bilirubin > 5×ULN jew b'transaminasi iżolati > 2.5×ULN (≥ 5×ULN biss f'każ ta' metastasi fil-fwied) b'GGT > 15×ULN.

Pazjenti b'indeboliment renali

Fi studji kliniċi, pazjenti b'CrCl (kreatinine clearance) > 60 mL/min kienu inklużi u kkurati bid-doża rakkomandata.

F'pazjenti b'indeboliment renali moderat (40 mL/min ≤ CrCl ≤ 60 mL/min), id-doża rakkomandata hi ta' 280 mg/m² mogħtija darba kull tliet ġimgħat.

F'pazjenti b'indeboliment renali sever (20 mL/min ≤ CrCl < 40 mL/min), id-doża rakkomandata hi ta' 250 mg/m² kull tliet ġimgħat. (ara sezzjoni 5.2).

Għall-aktar ċikli, id-doża tiġi aġġustata f'każ ta' tossiċità kif jidher fil-Lista 3 hawn taħt.

Anzjani (≥ 75 sena)

Ebda modifika tad-doża relatata mal-età ma hija meħtieġa f'pazjenti li għandhom inqas minn 75 sena (ara sezzjoni 5.2).

Id-dożi rakkomandati f'pazjenti ta' mill-inqas 75 sena huma kif ġej:

- f'pazjenti ta' mill-inqas 75 sena iżda iżgħar minn 80 sena, id-doża ta' vinflunine li għandha tingħata hija ta' 280 mg/m² kull 3 ġimgħat.
- f'pazjenti ta' 80 sena u iktar, id-doża ta' vinflunine li għandha tingħata hija ta' 250 mg/m² kull 3 ġimgħat.

Għal aktar cikli, id-doża għandha tiġi aġġustata fil-każ ta' tossicitajiet, kif muri fit-tabella 3 taht:

Tabella 3: Aġġustament tad-doża minhabba tossicità f'pazjenti b'indeboliment renali jew anzjani

Tossicità (NCI CTC v 2.0)*	Aġġustament tad-doża			
	Doża inizjali ta' Vinflunine ta' 280 mg/m ²		Doża inizjali ta' Vinflunine ta' 250 mg/m ²	
	L-ewwel episodju	It-2 episodju konsekuttiv	L-ewwel episodju	It-2 episodju konsekuttiv
Newtropsenja Grad 4 (ANC < 500/mm ³) > 7 ijiem	250 mg/m ²	Waqfien definittiv tal-kura	225 mg/m ²	Waqfien definittiv tal-kura
Newtropsenja bid-deni (ANC < 1,000/mm ³ u deni ≥ 38,5°C)				
Grad ta' Mukosite jew Stitikezza 2 ≥ 5 ijiem jew Grad ≥ 3 kull tul ta' żmien ¹				
Kull Grad ieħor ta' tossicità ≥ 3 (serju jew ta' theddida għall-ħajja) (għajr rimettar jew dardir ta' Grad 3) ²				

*Istitut Nazzjonali tal-Kanċer, Kriterji ta' Tossicità Komuni Verżjoni 2.0 (NCI –CTC v 2.0)

¹ NCI CTC Grad 2 stitikezza hi definita bħala bżonn ta' lassattivi, Grad 3 bħala stitikezza esagerata li jkollha bżonn evakwazzjoni manwali jew enema, Grad 4 bħala ostruzzjoni jew megakolon tossika. Mukosite Grad 2 hi definita bħala “moderata”, Grad 3 bħala “serja” u Grad 4 bħala “theddida għall-ħajja”

² NCI CTC Grad 3 dardir hu definit bħala ebda teħid sinifikanti, li jirrikjedi fluwidi ġol-vini. Grad 3 rimettar bħala ≥ 6 episodji fi 24 siegħa fuq pretrattament; jew bżonn ta' fluwidi ġol-vini.

Popolazzjoni pedjatrika

Fil-popolazzjoni pedjatrika Javlor m'għandux użu rilevanti.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss jew taġti l-prodott mediċinali

Javlor għandu jkun dilwit qabel ma jingħata. Javlor hu għal użu ta' darba biss.

Għal struzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

Javlor GĦANDU BISS jingħata ġol-vina.

Javlor għandu jingħata b'infużjoni ġol-vina ta' 20 minuta u MA JINGĦATA b'bolus rapidu ġol-vini.

Linji periferali jew kateter ċentrali jistgħu jintużaw għall-amministrazzjoni tal-vinflunine. Meta infużat minn vina periferali, vinflunine jista' jikkaguna irritazzjoni ġol-vina (ara sezzjoni 4.4). F'każ ta' vini żgħar jew milquta mill-isklerosi, limfoedima jew tniġġiż venali reċenti tal-istess vina, l-użu ta' kateter ċentrali jista' jkun preferut. Biex tevita estravazzjonijiet huwa mportanti li taċċerta li l-labbra tkun introdotta b'mod korrett qabel ma jinbeda l-infużjoni.

Sabiex tiffilaxxa l-vina, l-ġhoti ta' Javlor dilwit, għandha dejjem tiġi segwita mill-inqas b'volum ugwali ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni jew ta' glukosju 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-infużjoni.

Għall-istruzzjonijiet dettaljati dwar l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew vinka alkaloidi oħrajn.

Reċenti (fi żmien ġimghatejn) jew infezzjoni severa kurrenti.

Linja tal-baži ANC < 1,500/mm³ għall-ewwel amministrazzjoni, linja tal-baži ANC < 1,000/mm³ għal amministrazzjonijiet sussegwenti (ara sezzjoni 4.4).

Plejlits < 100,000/mm³ (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tossicità ematoloġika

Newtropenja, lewkopenja, anemija u tromboċitopenja huma reazzjonijiet avversa frekwenti ta' vinflunine. Monitoraġġ adegwat tal-għadd komplet tad-demem għandu isir sabiex il-valuri ANC, plejlits u emoglobina jiġu vverifikati qabel kull infużjoni bil-vinflunine (ara sezzjoni 4.3).

L-introduzzjoni ta' vinflunine huwa kontraindikata f' suġġetti b' linja ta' bażi ANC < 1,500/mm³ jew plejlits < 100,000/mm³. Għall-amministrazzjonijiet sussegwenti, vinflunine hu kontraindikata f' suġġetti b' linja ta' bażi ANC < 1,000/mm³ jew plejlits < 100,000/mm³.

Id-doża rakkomandata għandha tiġi mnaqqsa f' pazjenti b' tossicità ematoloġika (ara sezzjoni 4.2).

Disturbi gastro-intestinali

Grad ≥ 3 Stitikezza seħhet f' 15.3% tal-pazjenti kkurati. NCI CTC Grad 3 stitikezza hi definita bħala stitikezza esaġerata li jkollha bżonn evakwazzjoni manwali jew enema, Grad 4 stitikezza bħala ostruzzjoni jew megakolon tossika. L-istitikezza hi riversibbli u tista' tiġi evitata permezz ta' miżuri tad-dieta speċjali bħal idrazzjoni orali u teħid ta' fibra, u bl-għoti ta' lassattivi bħala lassattivi stimulant jew sustanzi biex irattbu l-ħara mill-ewwel ġurnata sal-ħames jew is-seba' ġurnata taċ-ċiklu tal-kura. Pazjenti b' riskju għoli ta' stitikezza (kura konkomitanti bil-loppju, karċinoma tal-peritonew, mases addominali, qabel kirurġija serja tal-addome) għandhom jiġu medikati b' lassattiv ożmotiku mill-ewwel ġurnata sas-seba' ġurnata mogħtija darba kuljum filgħodu qabel il-kolazzjon.

Fil-każ ta' stitikezza Grad 2, definita bħala bżonn ta' lassattivi, għal 5 ijiem jew aktar jew Grad ≥ 3 ta' kull dewmien, id-doża ta' vinflunine għandha tiġi aġġustata (ara sezzjoni 4.2).

Fil-każ ta' kull tossicità gastro-intestinali Grad ≥ 3 (bl-eċċezzjoni ta' rimettar u dardir) jew ta' mukożite (Grad 2 għal 5 ijiem jew aktar jew Grad ≥ 3 ta' kull dewmien) l-aġġustament tad-doża hi meħtieġa. Grad 2 hu definit bħala "moderat", Grad 3 bħala "serju" u Grad 4 bħala "theddida għall-ħajja" (ara Lista 2 fis-sezzjoni 4.2).

Disturbi fil-qalb

Ftit dewmien ta' l-intervall QT kienu osservati wara l-amministrazzjoni ta' vinflunine. Dan l-effett jista' jwassal għal zieda fir-riskju ta' aritmija ventrikulari għalkemm ma ġew osservati l-ebda aritmija ventrikulari bil- vinflunine. Madankollu, vinflunine għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti b' zieda ta' riskju proaritmiku (eż insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, storja magħrufa ta' dewmien fl-intervall QT, hipokalemija) (ara sezzjoni 4.8). L-użu konkomitanti ta' tnejn jew aktar drogi li jdewmu l-intervall QT/QTc mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Attenzjoni speċjali hi rakkomandata meta vinflunine hu mogħti lil pazjenti b' storja preċedenti ta' infart mijokardijaku/iskemija jew anġina pettoris (ara sezzjoni 4.8). Okkorrenzi iskemici kardijaċi jistgħu iseħħu, speċjalment f' pazjenti li għandhom bażi ta' mard tal-qalb. B'hekk, pazjenti li jirċievu Javlor għandhom ikunu mmonitorjati b' sakra attenta mit-tobba għal okkorrenzi kardijaċi. L-attenzjoni għandha tiġi eżerċitata f' pazjenti b' storja ta' mard tal-qalb u valutazzjoni tal-benefiċċju / riskju għandha tkun evalwata b' attenzjoni regolament. L-interruzzjoni ta' Javlor għandha tiġi kkunsiderata f' pazjenti li jiżviluppaw iskemija kardijaka.

Sindromu ta' Enċefalopatija Posterjuri Riversibbli (PRES)

Każijiet ta' PRES ġew osservati wara l-għoti ta' vinflunine.

Is-sintomi kliniċi tipiċi huma, bi gradi varji: newroloġiċi (uġiġh ta' ras, konfużjoni, attakk ta' puplesija, disturbi viżwali), sistemici (pressjoni għolja), u gastro-intestinali (dardir, rimettar).

Sinjali radjoloġiċi huma anormalitajiet fil-materja bajda fir-reġjuni posterjuri tal-moħħ. Il-pessjoni tad-demem għandha tkun ikkontrollata f' pazjenti li jiżviluppaw sintomi ta' PRES. Biex tikkonferma d-dijanjożi, l-immaġini tal-moħħ huwa rakkomandat.

Karatteristiċi kliniċi u radjoloġiċi normalment jiġu solvuti malajr mingħajr sekuweli wara t-twaqqif tat-treatment.

It-twaqqif ta' vinflunine għandu jiġi kkunsidrat f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali newroloġiċi tal-PRES (ara sezzjoni 4.8).

Iponatremija

Iponatremija severa, li tinkludi każijiet minhabba s-sindrome ta' tnixxija mhux kif suppost tal-ormon antidijuretiku (SIADH), ġiet osservata bl-użu ta' vinflunine (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, monitoraġġ regolari tal-livelli tas-sodium fis-serum hu rakkomandat matul il-kura b'vinflunine.

Indeboliment epatiku

Id-doża rakkomandata għandha tiġi mnaqqsqa f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 4.2)

Indeboliment renali

Id-doża rakkomandata għandha tiġi mnaqqsqa f'pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti anzjani (≥ 75 sena)

Id-doża rakkomandata għandha titnaqqas f'pazjenti ta' 75 sena u iktar (ara sezzjoni 4.2).

Interazzjonijiet

L-użu konkomitanti ta' inibituri potenti jew stimulantanti potenti ta' CYP3A4 bil-vinflunine għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.5).

Għoti

L-għoti ta' Javlor got-teka jista' jkun fatali.

Meta tiġi infużata go vina periferali, il-vinflunine jista' jikkaguna Grad 1 (22% tal-pazjenti, 14.1% taç-çikli), Grad 2 (11.0% tal-pazjenti, 6.8% taç-çikli) jew Grad 3 (0.8% tal-pazjenti, 0.2% taç-çikli) irritazzjoni fil-vini. Il-każijiet kollha ġew rrizolvati b'mod rapidu mingħajr l-interruzzjoni tal-kura. Istruzzjonijiet għall-amministrazzjoni għandha tkun segwita kif deskritt f'sezzjoni 6.6.

Kontraċezzjoni

Irgiel u nisa b'potenzjali riproduttivi għandhom jużaw metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt il-kura u rispettivament sa 4 u 7 xhur wara l-aħħar amministrazzjoni tal-vinflunine (ara sezzjoni 4.6).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Studji *in vitro* wrew li l-vinflunine ma kellux effetti stimulantanti fuq l-attività CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4 u lanqas effetti stimulantanti fuq CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 u CYP3A4.

Studji *in vitro* wrew li l-vinflunine hu Pgp-substrat simili għal vinka alkaloidi oħra, imma b'affinità iktar baxxa. B'hekk, riskji ta' effetti sinifikanti kliniċi jistgħu ma jkunux probabbli.

L-ebda interazzjoni farmakokinetika ma ġiet osservata f'pazjenti meta l-vinflunine ingħaqad kemm ma' ċisplatin, karboplatin, kapeċitabin, jew ġemċitabin.

L'ebda interazzjoni farmakokinetika ma kienet osservata f'pazjenti meta l-vinflunine kienet kumbinata ma' doksorubiċin. Madankollu, din il-kumbinazzjoni kienet assoċjata ma' riskju partikolarment għoli ta' tossiċità ematoloġikali.

Studju f'fażi I evalwa l-effett tal-kura ketokonażol (inibitur CYP3A4 potenti) fuq farmakokinetiċi tal-vinflunine indikaw li l-ko-amministrazzjoni ta' ketokonażol (400 mg orali darba kuljum għal tmint ijiem) irriżulta f'30% u 50% zieda f'espożizzjonijiet tad-demem lejn vinflunine u l-metabolit tiegħu 4Odeacetilvinflunine DVFL, rispettivament.

B'hekk l-użu konkomitanti ma' vinflunine ta' inibituri CYP3A4 potenti (bħal ritonavir, ketokonażol u itrakonażol u meraq tal-grejpfrut) jew stimulantanti (bħal rifampicīn u Hypericum perforatum (St John's wort)) għandhom ikunu evitati minhabba li jistgħu iżidu jew inaqqsu l-koncentrazzjonijiet tal-vinflunine u DVFL (ara sezzjoni 4.4 u 5.2).

L-użu konkomitanti ta' vinflunine ma' prodotti mediċinali oħrajn li idewmu l-intervall QT/QTc għandu jiġi evitat (ara sezzjoni 4.4).

Interazzjoni farmakokinetika bejn vinflunine u doksorubiċin peġilat/liposomal giet osservata, u tirriżulta f'żieda apparenti ta' 15% sa 30% ta' espożizzjoni tal-vinflunine u tnaqqis apparenti ta' doksorubiċin AUC minn 2 sa 3 darbiet, filwaqt li għal doksorubiċinol, il-konċentrazzjonijiet tal-metabolit ma kinux affettwati. Skont studju *in vitro*, tibdiliet bħal dawn jistgħu jkunu relatati ma' assorbiment ta' vinflunine fuq il-liposomi u distribuzzjoni modifikata tad-demem taż-żewġ kompożizzjonijiet. B'hekk, attenzjoni għandha tiġi eżerċitata meta din it-tip ta' taħlita tiġi użata.

Interazzjoni possibbli ma' paclitaxel u docetaxel (CYP3 substrati) giet issuġġerita minn studju *in vitro* (inibizzjoni hafifa tal-metaboliżmu ta' vinflunine). L-ebda studji kliniċi speċifiċi ta' vinflunine flimkien ma' dawn il-kompożizzjonijiet għadhom ma twettqu.

L-użu konkomitanti ta' opjoidi jistgħu ikabbru r-riskju ta' stitikezza.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Minhabba l-potenzjal ġenotossiku ta' vinflunine (ara sezzjoni 5.3), kemm pazjenti rġiel kif ukoll nisa għandhom jieħdu miżuri kontraċettivi adegwati u effettivi waqt it-ttrattament u sa 4 xhur wara t-twaqqif tat-terapija għall-irġiel u 7 xhur wara t-twaqqif tat-terapija għan-nisa.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' vinflunine f'nisa tqal. Studji f'animali urew embrijutossicità u teratoġenicità (ara sezzjoni 5.3). Fuq il-bażi tar-riżultati ta' studji fuq animala u l-azzjoni farmakoloġika tal-prodott mediċinali, hemm riskju qawwi ta' anormalitajiet embrijoniċi u fetali. B'hekk vinflunine m'għandux jintuza waqt it-tqala, sakemm mhix neċessarja b'mod strett. Jekk tinqabad tqila waqt il-kura, il-pazjenta għandha tkun infurmata dwar ir-riskju tat-tarbija f'għufha u għandha tkun immonitorjata b'attenzjoni. Il-possibilità tal-għoti ta' pariri ġenetiċi għandha tkun ikkunsidrata. L-għoti ta' pariri ġenetiċi hi rrakkomandata wkoll għal pazjenti li jixtiequ jkollhom it-tfal wara t-terapija.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-ttrattament u għal 7 xhur wara t-ttrattament.

Treddigh

Mhux magħruf jekk vinflunine/metaboliti jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-effetti possibbli ta' ħafna ħsara fuq it-trabi, treddigh waqt kura bil-vinflunine hu kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Pariri dwar il-konservazzjoni tal-isperma għandha tkun miksuba qabel il-kura minhabba l-possibilità ta' infertilità irriversibbli minhabba t-terapija bil-vinflunine.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Javlor jista' jikkawża reazzjonijiet avversi bħal għeja (komuni ħafna) u sturdament (komuni) li jistgħu jwasslu għal influwenza minuri jew moderata fuq il-hila li wieħed isuq u jhaddem magni. Il-pazjenti għandhom ikunu avżati biex ma jsuqux jew jużaw magni jekk iġarrbu xi reazzjoni avversi b'impatt qawwi fuq l-abilità li jaħdmu dawn l-attivitajiet (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti li huma relatati mal-kura li ġew irrapportati fiż-żewġ provi ta' fażi II u f'prova waħda ta' fażi III f'pazjenti bil-karċinoma fiċ-ċelloli transizzjonali tal-urotelju (450 pazjent ikkurat bil-vinflunine) kienu disturbu ematoloġiċi, il-biċċa l-kbira newtropaenja u anemija; disturbu gastro-intestinali, speċjalment stitikezza, anoreksja, dardir, stomatite/mukożite, rimettar, uġiġh addominali u dijarea; u disturbu ġenerali bħal astenija/għeja.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi huma mniżżlin f'lista hawn taht mill-Klassi tas-Sistema tal-Organu, frekwenza u grad ta' severità (NCI CTC verżjoni 2.0). Frekwenza ta' reazzjonijiet avversi huma definiti bl-użu tal-konvenzjoni kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati f'ordni dixxendenti ta' severità/serjetà.

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti b'karċinoma taċ-ċelluli transizzjonali tal-urotelju ikkurat bil-vinflunine

Klassi tas-Sistema tal-Organu	Frequency	Reazzjonijiet Avversi	L-agħar Grad NCI għal kull pazjent (%)	
			Gradi kollha	Grad 3-4
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Infezzjoni newtropaeniku	2.4	2.4
		Infezzjonijiet (virali, batterjali, fungali)	7.6	3.6
	Mhux komuni	Sepsi newtropaeniku	0.2	0.2
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati	Mhux komuni	Uġiġh ta' tumur	0.2	0.2
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Newtropaenja	79.6	54.6
		Lewkopenja	84.5	45.2
		Anemija	92.8	17.3
		Tromboċitopenja	53.5	4.9
	Komuni	Newtropaenja bid-deni	6.7	6.7
Disturbi fis-sistema immuni	Komuni	Sensittività eċċessiva	1.3	0.2
Disturbi fis-sistema endokrinarja	Mhux komuni	Sindromu ta' Tnixxija Antidijuretika mhux Addattata (SIADH) ^a	0.4 ^b	0.4 ^b
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni ħafna	Iponatremija	39.8	11.7
		Tnaqqis fl-aptit	34.2	2.7
	Komuni	Deidrazzjoni	4.4	2.0
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Insonnja	5.1	0.2
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Newropatija tas-sensi periferali	11.3	0.9
		Sinkope	1.1	1.1
		Uġiġh ta' ras	6.2	0.7
		Sturdament	5.3	0.4
		Newralġija	4.4	0.4
		Disġewsja	3.3	0
		Newropatija	1.3	0
	Mhux komuni	Newropatija tal-mutur periferali	0.4	0
	Rari	Sindromu ta' Enċefalopatija Posterjuri Riversibbli ^a	0.03 ^b	0.03 ^b
Disturbi fl-għajnejn	Mhux komuni	Disturbi fil-vista	0.4	0
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	Uġiġh fil-widnejn	1.1	0
	Mhux komuni	Vertigo	0.9	0.4
		Žanżin fil-widnejn	0.9	0

Klassi tas-Sistema tal-Organu	Frequency	Reazzjonijiet Avversi	L-agħar Grad NCI għal kull pazjent (%)	
			Gradi kollha	Grad 3-4
Disturbi fil-qalb	Komuni	Takikardja	1.8	0.2
	Mhux komuni	Iskemija mijokardijaka	0.7	0.7
		Infart mijokardijaku	0.2	0.2
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja b' mod anormali	3.1	1.6
		Trombozi fil-vini	3.6	0.4
		Infjammazzjoni fil-vini	2.4	0
		Pressjoni baxxa ħafna	1.1	0.2
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Dispnea	4.2	0.4
		Sogħla	2.2	0
	Mhux komuni	Sindromu ta' għeja respiratorja akuta	0.2	0.2
Ugħigh faringolarinġi		0.9	0	
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Stitikezza	54.9	15.1
		Ugħigh addominali	21.6	4.7
		Rimettar	27.3	2.9
		Dardir	40.9	2.9
		Stomatite	27.1	2.7
		Dijarea	12.9	0.9
	Komuni	Ileus	2.7	2.2
		Disfaġja	2.0	0.4
		Disturbi fil-halq	4.0	0.2
		Dispepsja	5.1	0.2
	Mhux komuni	Odinofaġia	0.4	0.2
		Disturbi Gastrici	0.8	0
		Esofaġite	0.4	0.2
Disturbi ġenġivali		0.7	0	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ħafna	Alopeċja	28.9	NA
	Komuni	Raxx	1.8	0
		Urtikarja	1.1	0
		Ħakk tal-ġilda	1.1	0
		Iperidrozi	1.1	0
		Ġilda niexfa	0.9	0
Mhux komuni	Eritema	0.4	0	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Mijaġġja	16.7	3.1
	Komuni	Dgħjufija muskolari	1.8	0.7
		Artralġja	7.1	0.4
		Ugħigh fid-dahar	4.9	0.4
		Ugħigh fix-xedaq	5.6	0
		Ugħigh fl-estremità	2.4	0
		Ugħigh fl-għadam	2.9	0
		Ugħigh muskolo-skeltrali	2.7	0.2
Mhux komuni	Falliment renali	0.2	0.2	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni ħafna	Astenja/Gheja kbira	55.3	15.8
		Reazzjoni fuq is-sit tal-injezzjoni	26.4	0.4
		Pajreksja	11.7	0.4
	Komuni	Ugħigh fis-sider	4.7	0.9
		Irjihat	2.2	0.2
		Ugħigh	3.1	0.2
		Edema	1.1	0
	Mhux komuni	Estravażazzjoni	0.7	0

Klassi tas-Sistema tal-Organu	Frequency	Reazzjonijiet Avversi	L-aghaz Grad NCI ghal kull pazjent (%)	
			Gradi kollha	Grad 3-4
Investigazzjonijiet	Komuni hafna	Nuqqas fil-piż	24.0	0.4
	Mhux komuni	Żieda fit-transaminasi	0.4	0
		Żieda fil-piż	0.2	0

^a reazzjonijiet avversi rrapportati minn esperjenzi wara li ntqiegħed fuq is-suq

^b frekwenza maħduma fuq il-bażi ta' provi kliniċi mhux TCCU

Reazzjonijiet avversi fl-indikazzjonijiet kollha

Reazzjonijiet avversi li jseħħu f' pazjenti bil-karċinoma fiċ-ċelloli transizzjonali tal-urotelju u f' pazjenti b' mard ieħor għajr din l-indikazzjoni u reazzjonijiet potenzjalment severi jew avversi li huma effett tal-klassi tal-vinka alkaloidi huma deskritti hawn taħt:

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Newtropsja ta' grad 3/4 kienet osservata fi 43.8% tal-pazjenti. Anemija severa u trombocitopenja kienu inqas komuni (8.8 u 3.1% rispettivament). Newtropsja bid-deni definita bhala ANC < 1,000/mm³ u deni ≥ 38.5°C ta' origini mhux magħrufa mingħajr infezzjoni mikrobijologika klinikament dokumentata (NCI CTC verżjoni 2.0) kienet osservata f' 5.2% tal-pazjenti. Infezzjoni b' newtropsja ta' Grad 3/4 kienet osservata fi 2.8% tal-pazjenti.

B'kollox 8 pazjenti (0.6% tal-popolazzjoni kkurata) mietu kawża ta' infezzjoni bhala komplikazzjoni li seħħet waqt newtropsja.

Disturbi gastro-intestinali

L-istitikezza hi effett tal-klassi tal-vinka alkaloidi: 11.8% tal-pazjenti garrbu stitikezza severa waqt il-kura bil-vinflunine. Ileus grad 3/4 irrapportata f' 1.9% tal-pazjenti kienet riversibbli meta tmexxiet mill-assistenza medika. L-istitikezza titmexxa mill-assistenza medika (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi fis-sistema nervuża

Newropatija tas-sensi periferali hi effett tal-klassi tal-vinka alkaloidi. Grad 3 kienet mgarrba minn 0.6% tal-pazjenti. Kollox gie riżolt waqt l-istudju.

Każijiet rari ta' Sindromu ta' Enċefalopatija Posterjuri Riversibbli kienu rrapportati (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi kardjovaskulari

Effetti fuq il-qalb huma effetti magħrufa tal-klassi tal-vinka alkaloidi. Infart mijokardijaku jew iskemija kienu mgarrba minn 0.5% tal-pazjenti u l-parti l-kbira minnhom kellhom mard kardjovaskulari pre-eżistenti jew fatturi ta' riskju. Pazjent wiehed miet wara infart mijokardijaku u ieħor minhabba arrest kardjopulmonari.

Ftit dewmien fl-intervall QT kienu osservati wara l-amministrazzjoni tal-vinflunine.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Dispnea seħħet f' 3.2% tal-pazjenti imma rari kienet severa (Grad 3/4: 1.2%).

Spażmu fil-bronki kien irrapportat f' pazjent wiehed ikkurat bil-vinflunine għal sett differenti mill-indikazzjoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-effett ewlieni tossiku minhabba doża eċċessiva bil-vinflunine hu soppresjoni tal-mudullun b'riskju ta' infezzjoni severa.

M'hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva bil-vinflunine. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jinżamm f'taqsimha speċjalizzata u l-funzjonijiet vitali għandhom ikunu monitorjati mill-viċin. Miżuri oħra addatti għandhom jittieħdu, bħal trasfużjonijiet tad-demem, l-għoti ta' antibijotiċi u fatturi tal-iżvilupp.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: aġenti neoplastiċi, vinka alkaloidi u analogi, Kodiċi ATC: L01CA05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Vinflunine jingħaqad ma' tubulin ġo jew hdejn is-siti li jagħqdu l-vinka jimpedixxu l-polimerizzazzjoni f' mikrotuboli, li jirriżultaw f' soppresjoni monotona li tegħji, tharbit taċ-ċelloli dinamiki, twaqqif mitotiku u apoptosi. Vinflunine *in vivo* jesponi attività antitumorika sinifikanti kontra spettru wiesa' ta' *xenograft* uman fil-ġrieden kemm fil-forma ta' titwil ta' sopravivenza kif ukoll fil-forma ta' inibizzjoni tal-iżvilupp ta' tumor.

Effikaċja klinika u sigurtà

Prova waħda fażi III u żewġ provi fażi II jappoġġjaw l-użu ta' Javlor għall-kura tal-karċinoma fiċ-ċelloli transizzjonali ta' l-urotelju avanzat jew metastatiku bħala terapija tat-tieni linja wara falliment ta' dieta preċedenti li kkuntiena il-platinu.

Fiz-żewġ provi kliniċi miftuħa multi-ċentrali, ta' fergħa waħda ta' fażi II total ta' 202 pazjent kienu kkurati bil-vinflunine.

Fil-prova klinika multi-ċentrali, miftuħa u kkontrollata ta' fażi III, 253 pazjent kienu magħzula bl-addoċċ għall-kura bil-vinflunine + BSC (l-aħjar assistenza ta' għajnuna) u 117 pazjent għad-driegħ BSC).

Is-sopravivenza medjana fuq kollha bl-intenzjoni li tikkura (ITT) popolazzjoni kienet 6.9 xhur (vinflunine + BSC) kontra 4.6 xhur (BSC); imma d-differenza ma laħħqitx sinifikat statistiku; proporzjon ta' riskju 0.88 (95% CI 0.69, 1.12). Madankollu effett statistikament sinifikattiv deher fuq sopravivenza hielsa mill-progressjoni. PFS medjan kien ta' 3 xhur (vinflunine + BSC) kontra 1.5 xhur (BSC) (p=0.0012).

Barra dan, analiżi pre-speċifikata multivarjata li saret fuq il-popolazzjoni tal-ITT wriet li l-vinflunine kellu effett ta' kura statistikament sinifikanti (p=0.036) fuq is-sopravivenza totali meta fatturi prognostiċi (PS, involviment tal-vixxri, fosfatazi alkalini, emoglobina, irradjazzjoni fil-pelvi) kienu meħuda f'konsiderazzjoni; proporzjon ta' riskju 0.77 (95% CI 0.61,0.98). Differenza statistikament sinifikattiva fuq is-sopravivenza totali (p=0.040) deher fil-popolazzjoni eliġibbli (li jeskludi 13-il pazjent b'vjolazzjonijiet ta' protokoll klinikament sinifikanti fuq il-linja ta' bażi li ma kienux eliġibbli għall-kura); proporzjon ta' riskju 0.78 (95% CI 0.61,0.99). Din hi kkunsidrata bħala l-iktar popolazzjoni rilevanti għall-analiżi effikaċi, minhabba li tirrifletti mill-iktar viċin il-popolazzjoni maħsuba għall-kura.

L-effikaċja kienet dimostrata kemm f'pazjenti bi jew mingħajr l-użu preċedenti ta' ċisplastin.

Fil-popolazzjoni eliġibbli, is-sotto-grupp janalizza skont l-użu preċedenti kontra BSC fuq sopravivenza totali (OS) wera HR (95% CI) = [0.64 (0.40 – 1.03); p=0.0821] fl-assenza ta' ċisplastin preċedenti. Meta aġġustat fuq fatturi prognostiċi, l-analiżi tal-OS fis-sotto-gruppi ta' f'pazjenti mingħajr jew bl-użu preċedenti ta' ċisplastin urew HR (95% CI) = [0.53 (0.32 – 0.88); p=0.0143] u HR (95% CI) = [0.70 (0.53 – 0.94); p=0.0174], rispettivament.

Fis-sotto-grupp analiżi tal-użu preċedenti tal-użu ta' ċisplastin kontra BSC għall-sopravivenza hielsa mill-progessjoni (PFS), ir-riżultati kienu: HR (95% CI) = [0.55 (0.34 – 0.89); p=0.0129] in the absence of prior ċisplastin, u HR (95% CI) = [0.64 (0.48 – 0.85); p=0.0040] fl'assenza ta' ċisplastin preċedenti. Meta aġġustat fuq fatturi prognostiċi, l-analiżi tal-PFS fis-sotto-gruppi ta' f'pazjenti mingħajr jew bl-użu preċedenti ta' ċisplastin urew HR (95% CI) = [0.51(0.31 – 0.86); p=0.0111] u HR (95% CI) = [0.63(0.48 – 0.84); p=0.0016], rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Javlor f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' karċinoma tal-ureteru u tal-bużzieqa tal-awrina u l-kura ta' karċinoma tas-sider {ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku}

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetiċi tal-vinflunine hu lineari fis-sensiela ta' doži mogħtija (minn 30 mg/m² sa 400 mg/m²) f'pazjenti bil-kanċer. Espożizzjoni tad-demmm għall-vinflunine (AUC), ikkorrelata sinjifikament mas-severità tal-lewkopenji, newtopenji u għeja.

Distribuzzjoni

Vinflunine hu moderatament marbut mal-proteini tal-plażma umani (67.2±1.1%) b'proporzjon bejn il-plażma u l-konċentrazzjonijiet shaħ ta' 0.80±0.12. L-għaqda tal-proteini tinvolvi l-biċċa l-kbira lipoproteini ta' densità qawwija u albumina tas-serum u mhux saturabbli fis-sensiela ta' konċentrazzjonijiet ta' vinflunine osservati f'pazjenti. Ir-rabta ma' l-aċidu glikoproteina alfa-1 u mal-plejtlits hi negligibbli (< 5%).

Il-volum terminali tad-distribuzzjoni hu kbir, 2422±676 litri (bejn wieħed u ieħor 35 l/kg) li jissuggerixxi distribuzzjoni fit-tessut.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliti kollha identifikati huma ffurmati mill-iżoenzima ċitokroma CYP3A4, hlief għall-4Odeacetilvinflunine (DVFL), l-uniku metabolit attiv u metabolit ewlieni fid-demmm li jiffirma minn esterasi multipli.

Eliminazzjoni

Vinflunine hu eliminat wara taħsir tal-konċentrazzjoni multi-esponjali b'nofs ħajja terminali (t_{1/2}) qrib l-40 siegħa. DVFL hu ffurmat bil-mod u eliminat aktar bil-mod mill-vinflunine (t_{1/2} ta' bejn wieħed u ieħor 120 siegħa). It-tneħħija tal-vinflunine u l-metaboliti tiegħu tgħaddi mill-ħara (2/3) u l-awrina (1/3).

F'analizi farmakokinetika ta' popolazzjoni f'372 pazjent (656 profili farmakokinetiċi), it-tneħħija totali mid-demmm kienet ta' 40 l/siegħa b'varjabilità inter- u intra-ndividwali (25% u 8%, rispettivament, imfissra bħala koeffiċjent ta' varjazzjoni).

Farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment epatiku

L-ebda modifikazzjoni tal-farmakokinetiċi tal-vinflunine u DVFL ma kienu osservati fil-25 pazjent li pprezentaw gradi varji ta' indeboliment epatiku, meta kkumparat ma' pazjenti b'funzjoni epatika normali. Din għet ikkonfermata aktar mill-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni (assenza ta' relazzjoni bejn it-tneħħija tal-vinflunine u markaturi tal-bijologija ta' indeboliment epatiku). Madankollu, aġġustamenti tad-doża huma rrakkomandati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment renali

Studju farmakokinetiku ta' fazi I sar f'żewġ gruppi ta' pazjenti b'indeboliment renali ikklassifikati skont il-valuri kkalkulati tat-tneħħija tal-kreatinine (CrCl): grupp 1 (n= 13-il pazjent) b'indeboliment moderat (40 mL/min ≤ CrCl ≤ 60 mL/min) u grupp 2 (n=20 pazjent) b'indeboliment sever (20 mL/min ≤ CrCl < 40 mL/min). Ir-riżultati farmakokinetiċi ta' dan l-istudju indikaw tnaqqis

ta' tneħħija ta' vinflunine meta CrCl kienet imnaqqsa. Din hi ikkomfermata aktar mill-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni (56 pazjent b'CrCl bejn 20 mL/min u 60 mL/min), li juru li t-tneħħija tal-vinflunine hi nfuwenzata bil-valur tat-tneħħija tal-kreatinine (Formula Cockcroft u Gault). Aġġustamenti tad-doża huma rrakkomandati f'pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (ara sezzjoni 4.2).

Anzjani (≥ 75 sena)

Twettaq studju farmakokinetiku ta' fażi I ta' vinflunine f'pazjenti anzjani (n=46). Doži ta' Vinflunine ġew aġġustati skont 3 gruppi ta' età kif muri taħt:

Età (y)	Numru ta' pazjenti	Vinflunine (mg/m ²)
[70 – 75 [17	320
[75 – 80 [15	280
≥ 80	14	250

L-eliminazzjoni ta' Vinflunine tnaqqset b'mod sinifikanti f'pazjenti ≥ 80 sena meta mqabbel ma' grupp ta' kontroll ta' pazjenti iżgħar < 70 sena.

Il-farmakokinetiċi ta' VFL ma nbidlux għal pazjenti ta' $70 \leq \text{età} < 75$ sena u $75 \leq \text{età} < 80$ sena.

Fuq il-baži kemm tad-dejta PK kif ukoll tad-dejta dwar is-sigurtà, huwa rrakkomandat tnaqqis fid-doża fil-gruppi ikbar fl-età: $75 \leq \text{età} < 80$ sena; u $\text{età} \geq 80$ sena.

Għal aktar ċikli, id-doża għandha tiġi aġġustata fil-każ ta' tossiċitajiet (ara sezzjoni 4.2).

Ohrajn

Skont l-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, la s-sess u lanqas l-istatus ta' kapaċità (numru ta' punti ECOG) ma kellhom impatt fuq it-tneħħija tal-vinflunine li hi direttament proporzjonati ma' l-erja ta' superficju tal-ġisem.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-istudji ta' distribuzzjoni ta' immaġnijiet wara vinflunine radjuattiv fil-firien urew li l-livelli komposti fil-pulmuni, kliewi, fwied, il-glandoli salivarji u endokrinarji, l-apparat gastro-intestinali kienu veloċement oghla minn dawk fid-demm.

Dejta preklinikali żvelat newtropenja moderata għal severa u anemija mhux severa, f'kull speċi eżaminat, b'tossiċità fil-fwied fil-klieb u firien (karatterizzata b'żidiet dipendenti fuq id-doži fit-transaminasi tal-fwied u nekrosi epatika/alterazzjonijiet epatoċellulari b'doži qawwija). L-effetti tossiċi kienu relatati mad-doża u kompletament jew parzjalment reversibbli wara perjodu ta' fejqan ta' xahar. Vinflunine ma kkaġunax newropatija periferali fl-annimali.

Vinflunine wera li hu klastoġeniku (jikkaġuna ksur kromosomali) fl-eżami *in vivo* multinukleo fil-far kif ukoll mutaġeniku u klastoġeniku fl-analizi ta' limfoma fil-ġrieden (mingħajr attivazzjoni metabolika).

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' vinflunine ma ġiex studjat.

Fl-istudji ta' riproduzzjoni, il-vinflunine deher embrijoloġiku u teratoġeniku fil-ferien. Tul l-istudju tal-iżvilupp qabel u wara t-twelid fil-far, vinflunine ikkaġuna malformazzjonijiet tal-utru u l-vaġina f'żewġ femmini, u effettwat b'mod avvers it-tagħmir u/jew it-taħwil tal-ovulu u sinjifikament naqqset in-numru ta' *konċetii*.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hliet dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh

3 snin.

Soluzzjoni dilwita

Stabbiltà fl-użu kimikali u fiżikali kienet dimostrata għall-prodott mediċinali dilwit kif ġej:

- protett mid-dawl f'borza tal-infużjoni tal-politin jew polivinilkloridu sa 6 ijiem fi frigg (2°C - 8°C) jew sa 24 siegħa f'temperatura ta' 25°C
- espost għad-dawl f'infużjoni tal-politin jew polivinilkloridu fissa għal massimu ta' siegħa f'25°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara li jkun dilwit. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinjiet u l-kondizzjonijiet fl-użu tal-ħażna qabel ma jintuża hu r-responsabbiltà ta' min qed jagħmel użu minnu u normalment ma jkunx itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, sakemm ma jkunx seħħ dilwit f'kondizzjonijiet mhux settiċi kontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigg (2°C - 8°C).

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjetti tal-ħgieg trasparenti tat-tip I magħluqin tapp tal-lastku tal-butyl griz jew klorobutil iswed mgħotti b'ċirku tal-aluminju ppjegat u kapsula. Kull kunjett fih jew 2 mL (50 mg vinflunine), 4 mL (100 mg vinflunine) u 10 mL (250 mg vinflunine) ta' konċentrat għas-soluzzjoni għall-infużjoni.

Daqsijiet tal-pakketti ta' kunjett wiehed u għaxar kunjetti

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Prekawzjonijiet ġenerali għall-preparazzjoni u għall-amministrazzjoni.

Vinflunine hu prodott mediċinali ċitotossiku kontra l-kanċer u, bhal kompożizzjonijiet potenzjalment tossiċi oħra, l-attenzjoni għandha tkun eżerċitata meta tmiss Javlor. Il-proċedura tal-maniġġar kif suppost u r-rimi tal-prodotti mediċinali kontra l-kanċer għandu jkun ikkunsidrat. Il-proċeduri tat-trasferimenti kollha jeħtieġu adeżjoni stretta ma' tekniċi mhux settiċi, preferibbilment li jimpjegaw kappun tas-sigurtà għal-fluss vertikali tal-lamin. Is-soluzzjoni għall-infużjoni Javlor għandha tiġi ppreparata u mogħtija biss minn staff imħarreg kif suppost fl-immaniġġar ta' sustanzai ċitotossici. Impjegati tqal m'għandhomx imissu Javlor. L-użu ta' ngwanti, nuċċalijiet u lbies protett hu r-rakkomandat.

Jekk is-soluzzjoni tiġi f'kuntatt mal-ġilda, din għandha tinħasel immedjatament u b'mod komplet bis-sapun u ilma. Jekk tiġi f'kuntatt mal-membrani mukożi, il-membrani għandhom ikunu fflaxxjati b'mod komplet bl-ilma.

Dilwit tal-konċentrat

Il-volum ta' Javlor (konċentrat) li jikkorrespondi mad-doża kkalkulata ta' vinflunine għandu jithallat go borża ta' 100ml klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni. Glukosju 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-infużjoni jista' wkoll jintuża. Is-soluzzjoni dilwita għandha tkun protetta mid-dawl sal-għoti (ara sezzjoni 6.3).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu BISS ġol-vini.

Javlor hu għall-użu ta' darba biss.

Wara li il-konċentrat tal-Javlor jiġi dilwit, is-soluzzjoni għall-infużjoni Javlor għandha tingħata kif ġej:

- Aċċess għal ġol-vina għandu jiġi stabbilit għal borża ta' 500ml klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni jew glukosju 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-infużjoni, fuq vina kbira preferibbilment fil-parti ta' fuq tad-driegħ mill-minkeb 'l isfel jew billi tintuża linja venuża ċentrali. Il-vini tal-id *dorsum* u dawk viċin il-ġogi għandhom jiġu evitati
- L-infużjoni ġol-vina għandha tinbeda b'nofs il-borża ta' 500ml klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni jew glukosju 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-infużjoni, jiġifieri 250 mL, b'rata ta' fluss liberu biex tifflassja l-vina.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni Javlor għandu jitpoġġa fuq l-ispalla fuq in-naħa tal-port tal-injezzjoni l-aktar viċin lejn il-borża ta' 500 mL sabiex tiddilwi aktar il-Javlor waqt l-amministrazzjoni.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni Javlor għandha tkun infużata għal aktar minn 20 minuta.
- il-kondizzjoni għandha tkun evalwata b'mod frekwenti u l-prekawzjonijiet ta' estravażjoni għandhom jinżammu tul l-infużjoni.
- Wara li l-infużjoni titlesta, il-250 mL li jkun fadal fil-borża mill-klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni jew tal-glukosju 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-borża tal-infużjoni għandha tithalla tiġri b'rata ta' fluss ta' 300 mL/sieġha. Sabiex tifflassja l-vina, l-amministrazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni Javlor għandha dejjem tiġi segwita b'mill-inqas volum ugwali ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni jew tal-glukosju 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-infużjoni.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali għall-prodotti mediċinali ċitotossici.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval

Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/550/001-012

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Settembru 2009

Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Mejju 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manufattur(i) responsabbli mill-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Javlor 25 mg/mL konċentrat għall-soluzzjoni għall-infużjoni
vinflunine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Millilitru wiehed ta' konċentrat fih 25 mg ta' vinflunine (bħala ditartrat).

Kunjett wiehed ta' 2 mL fih 50 mg ta' vinflunine (bħala ditartrat).

Kunjett wiehed ta' 4 mL fih 100 mg ta' vinflunine (bħala ditartrat).

Kunjett wiehed ta' 10 mL fih 250 mg ta' vinflunine (bħala ditartrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Ilma għall-injezzjonijiet bħala eċċipjent.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għas-soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wiehed ta' 2 mL

10 kunjetti ta' 2 mL

Kunjett wiehed ta' 4 mL

10 kunjetti ta' 4 mL

Kunjett wiehed ta' 10 mL

10 kunjetti ta' 10 mL

50 mg /2 mL

100 mg /4 mL

250 mg /10 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu BISS ġol-vina, wara li jiġi dilwit

Fatali jekk mogħti minn x'imkien iehor.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠ(A)

Ċitotossiku. Uża b'kawtela.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

Aqra dan il-fuljett biex tkun taf iż-żmien kemm iddum tajba l-medicina dilwita.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fi frigġ.



Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/09/550/001 (kaxxa ta' kunjett wiehed ta' 2 mL b'tapp griż)
EU/1/09/550/002 (kaxxa ta' 10 kunjetti ta' 2 mL b'tapp griż)
EU/1/09/550/003 (kaxxa ta' kunjett wiehed ta' 4 mL b'tapp griż)
EU/1/09/550/004 (kaxxa ta' 10 kunjetti ta' 4 mL b'tapp griż)
EU/1/09/550/005 (kaxxa ta' kunjett wiehed ta' 10 mL b'tapp griż)
EU/1/09/550/006 (kaxxa ta' 10 kunjetti ta' 10 mL b'tapp griż)
EU/1/09/550/007 (kaxxa ta' kunjett wiehed ta' 2 mL b'tapp iswed)
EU/1/09/550/008 (kaxxa ta' 10 kunjetti ta' 2 mL b'tapp iswed)
EU/1/09/550/009 (kaxxa ta' kunjett wiehed ta' 4 mL b'tapp iswed)
EU/1/09/550/010 (kaxxa ta' 10 kunjetti ta' 4 mL b'tapp iswed)
EU/1/09/550/011 (kaxxa ta' kunjett wiehed ta' 10 mL b'tapp iswed)
EU/1/09/550/012 (kaxxa ta' 10 kunjetti ta' 10 mL b'tapp iswed)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – 2D BARCODE

2D barcode li għandu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru}

SN: {numru}

NN: {numru}

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Javlor 25 mg/mL konċentrat sterili
vinflunine
Użu BISS ġol-vini, wara li jiġi dilwit

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Ara l-fuljett

3. DATA TA' SKADENZA

JIS:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI

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

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Javlor 25 mg/mL konċentrat għall-soluzzjoni għall-infużjoni Vinflunine

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Javlor u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Javlor
3. Kif għandek tuża Javlor
4. Effetti sekondarji possibbli.
5. Kif taħžen Javlor
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Javlor u għalxiex jintuża

Javlor fih is-sustanza attiva vinflunine, li jappartieni lil grupp ta' medicini kontra l-kanċer li jissejhu vinka alkaloidi. Dawn il-medicini jaffettwaw l-iżvilupp taċ-ċelloli tal-kanċer billi jwaqqfu d-diviżjoni taċ-ċelloli, li jwasslu għall-mewt taċ-ċelloli (ċitotossicità).

Javlor jintuża għall-kura tal-kanċer fi stat avanzat jew metastatiku fil-bużżeġa u l-apparat tal-awrina meta tkun falliet terapija preċedenti b' medicini li fihom il-platinu.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Javlor

Tużax Javlor:

- jekk inti allergiku għas-sustanza attiva (vinflunine) jew għal vinka alkaloidi oħrajn (vinblastin, vinkristin, vindesin, vinorelbin),
- jekk kellek xi infezzjoni (fl-aħħar ġimghatejn) jew bħalissa għandek infezzjoni severa,
- jekk il-livelli taċ-ċelloli bojod tad-demm u/jew il-plejtlits huma baxxi wisq,
- jekk qed tredda',

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek jekk:

- għandek problemi tal-fwied, kliewi jew qalb,
- Jekk ikollok xi sintomi newroloġiċi li jistgħu jkunu sinjal ta' "sindromu ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli": nefha fil-moħħ b'effetti normalment temporanji bħal uġiġh ta' ras, tibdil fl'istat mentali li jista' jwassal għal konfużjoni u koma, konvulżjonijiet, tibdiliet fil-vista, pressjoni għolja, dardir u rimettar jista' jkollok bżonn tieqaf tiehu din il-medicina,
- Jekk ikollok sintomi ta' iponatremija (livelli baxxi ta' sodium fid-demm) jew "sindrome ta' nixxija mhux kif suppost tal-ormon antidijuretiku" bħal uġiġh ta' ras, għeja, aċċessjonijiet jew koma. Il-monitoraġġ regolari tal-livelli tas-sodium fis-serum hu rakkomandat matul it-trattament b' Javlor.
- qed tiehu medicini oħra imsemmija f'"Medicini oħra u Javlor" hawn taht,

- jekk għandek stitikezza, jew jekk qed tiġi kkurat/a b' medicini kontra l-uġiġh (opjojdi), jew għandek kanċer tal-addome, jew saritlek kirurġija fl-addome preċedentement. Jista' jkun li tinghata lassattivi biex tevita l-istitikezza, li hi effett sekondarju komuni ħafna ta' Javlor.
- jekk tixtieq li jkollok tarbija (ara rakkomandazzjonijiet importanti għall-irġiel u n-nisa fi "Tqala, treddiġh u fertilità" hawn taht).

L-għadd taċ-ċelloli tad-demmm ikunu ċċekkjati regolarment qabel u wara l-kura tiegħek, minħabba li għadd baxx fiċ-ċelloli tad-demmm hu effett sekondarju komuni ħafna bil-Javlor.

L-għoti ta' Javlor ġot-teka jista' jkun fatali. Javlor m'għandux jingħatalek minn ġot-teka (fis-sinsla).

Tfal u adolexxenti

Javlor mhux intenzjonat għall-użu fit-tfal u adolexxenti.

Medicini ohra u Javlor

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina ohra.

B'mod partikolari, għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu medicini li fihom wieħed minn dawn is-sustanzi attivi li ġejjin:

- ketokonazol u itrakonazol, użati biex jikkuraw infezzjoni fungali,
- opjojdi, użati għall-kura tal-uġiġh,
- ritonavir, użat biex jikkura infezzjoni tal-HIV,
- doksorubiċin, peġilat liposomal, paclitaxel u docetaxel użati biex jikkuraw xi tipi ta' kanċer,
- rifampiċin, użat biex jikkura tuberkułosi jew meningitide,
- preparazzjoni bil-ħxejjex li fihom ipericum perforatum (St John's wort) użat biex jikkura depressjoni mhux serja sa moderata.

Jew jekk qed tieħu medicini magħrufa li jikkawżaw it-tibdiliet fl-elettrokardjogramma (ECG), speċjalment medicini magħrufa li jikkawżaw "dewmien fl-intervall QT".

Javlor ma' ikel u xorb

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tixrob meraq tal-grejpfrut, għax jista' jżid l-effett ta' Javlor. Għandek ukoll tixrob l-ilma u tiekol ikel b'livell ta' fibra għolja.

Tqala, treddiġh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel ma tibda t-terapija tiegħek.

Jekk int mara jew raġel b'potenzjal riproduttiva, għandek tuża metodu adegwat u effettiv ta' kontraċezzjoni waqt il-kura u sa 4 xhur jekk inti raġel, jew 7 xhur jekk inti mara, wara l-aħħar doża ta' Javlor.

Tqala

M'għandekx tinghata Javlor jekk int tqila għajr meta hu assolutament neċessarju.

Jekk tinqabad tqila waqt it-trattament, għandek tkun infurmata dwar ir-riskju għat-tarbija fil-ġuf u għandek tkun immonitorjata b'attenzjoni.

Treddiġh

M'għandekx tredda' waqt il-kura bil-Javlor.

Fertilità

Jekk tixtieq issir missier ta' tarbija, fittex parir mingħand it-tabib tiegħek. Jista' jkun li tkun tixtieq tfittex parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel ma tibda t-terapija minħabba l-possibbiltà ta' infertilità irriversibbli minħabba t-terapija b'vinflunine.

Sewqan u thaddim ta' magni

JAVLOR jista' jikkawża effetti sekondarji bħal għeja u sturdament. Issuqx u thaddimx magni jekk ikollok effetti sekondarji li jaffettwaw l-abilità li tikkonċentra u tirreaġixxi.

3. Kif għandek tuża Javlor

Doża

Id-doża rakkomandata f'pazjenti adulti is-soltu tkun 320 mg/m² tas-superfiċje tal-ġisem (din hi kkalkulata mit-tabib skont il-piż u t-tul tiegħek). Il-kura tiġi ripetuta kull 3 ġimgħat.

M'hemmx bżonn aġġustament tad-doża skont l-età għal pazjenti li għandhom inqas minn 75 sena. It-tabib tiegħek ser jaġġusta d-doża tiegħek jekk għandek 75 sena jew aktar.

It-tabib tiegħek jaġġusta wkoll id-doża tal-bidu ta' Javlor skont il-kondizzjoni fiżika tiegħek u f' sitwazzjonijiet speċifiċi:

- jekk kellek irradjazzjoni preċedenti fil-pelvis.
- jekk ikollok ċerti effetti sekondarji
- jekk għandek problemi moderati jew severi fil-kliewi
- jekk għandek problemi fil-fwied.

Matul il-kura, it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' Javlor, jittardja jew jinterrompi l-kura jekk ikollok ċerti effetti sekondarji.

Kif tingħata l-Javlor

Javlor GĦANDU jingħata BISS ġol-vina.

Javlor jingħatalek minn professjonista fil-qasam mediku (kwalifikat/a fl-użu tat-trattament għall-kanċer f'unitajiet speċjalizzati fil-qasam tal-kura tas-saħħa) bħala infużjoni ġol-vini (dripp ġol-vina tiegħek) li ddum 20 minuta.

Javlor hu konċentrat li għandu jkun dilwit qabel ma jingħata.

Jekk tingħata Javlor aktar milli suppost tirċievi

Din il-medicina se tingħata mit-tabib jew mill-infermier tiegħek. F'każ li tingħata wisq (doża eċċessiva), it-tabib tiegħek ser jiċċekkjak għal effetti sekondarji.

Jekk tinsa tuża Javlor

Huwa importanti ħafna li ma titlifx doża ta' din il-medicina. Jekk titlef appuntamenti, **ċempel lit-tabib tiegħek minnufih** biex tiskeda mill-ġdid l-appuntament tiegħek.

Jekk tieqaf tuża Javlor

It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi meta għandek twaqqaf it-trattament tiegħek. Jekk tixtieq twaqqaf it-trattament qabel iż-żmien, ikollok bżonn tiddiskuti l-għażliet l-oħra ta' trattament disponibbli għalik mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal medicini kollha, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa xi effetti sekondarji li ġejjin serji waqt li qed tiġi kkurata b' Javlor:

- deni u/jew rjiġat li jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni,
- uġiġħ fis-sider li jista' jkun sinjal ta' attack ta' qalb,
- stitikezza li ma ċċedix bil-kura tal-lassattivi,

- sintomi newroloġiċi li jistgħu jkunu sinjal ta' "sindromu ta' encefalopatija posterjuri riversibbli": nefha fil-moħħ b'effetti normalment temporanji bħal uġiġħ ta' ras, tibdil fl'istat mentali li jista' jwassal għal konfużjoni u koma, konvulżjonijiet, tibdiliet fil-vista, pressjoni għolja, dardir u rimettar (ara sezzjoni 2 "twissijiet u prekawżjonijiet").

Effecti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

Komuni hafna (jista' jolqot iktar minn 1 sa 10 persuni)

- uġiġħ addominali, dardir (ħass ħażin), rimettar
- stitikezza, diareja,
- infjammazzjoni fil-mukoża ġol-ħalq (stomatite),
- għeja (astenija), uġiġħ fil-muskoli (mijaġġa)
- nuqqas fis-sens tal-mess minhabba ħsara fin-nervituri (newropatija tas-sensi periferali)
- nuqqas fil-piż, nuqqas fl-aptit,
- telf ta' xagħar (alopecja),
- reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (uġiġħ, ħmura, nefha)
- deni
- livelli baxxi ta' ċelluli tad-demmm bojod, ċelluli tad-demmm ħomor u/jew plejtlits (osservat fit-test tad-demmm).
- livelli baxxi ta' sodium fid-demmm (iponatremija) osservati fit-test tad-demmm.

Komuni (jista' jolqot minn 1 sa 10 persuni)

- infezzjonijiet (infezzjoni newtopenika, newtopenja bid-deni, infezzjonijiet (virali, batterjali, fungali)) b'sintomi bħal deni għoli u deterjorament fis-saħħa ġenerali
- rjiġat, għaraq eċċessiv (iperidrozi), uġiġħ
- allergija (sensittività eċċessiva), deidrazzjoni, uġiġħ ta' ras, raxx, ħakk (ħakk tal-ġilda), urtikarja,
- telf ta' moviment fil-muskoli tal-musrana (ileus), problemi diġestivi (dispepsja), diffikultà biex tibra' (disfagja), disturbji fil-ħalq (uġiġħ ġol-ħalq, fuq l-ilsien u uġiġħ fis-snien), tibdil fit-togħma,
- dgħjufija fil-muskoli, uġiġħ fix-xedaq, uġiġħ f'estremitajiet, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ muskolari, uġiġħ f'għadam, uġiġħ fil-widnejn,
- sturdament, insonnja, telf temporanju ta' koxxenza (tintilef minn sensik)
- diffikultajiet fil-movimenti tal-ġisem minhabba ħsara fin-nervituri (newropatija) u wġiġħ fin-nervituri (newralġija), nuqqas
- taħbit aċċelerat tal-qalb irregolari (takikardja), pressjoni tad-demmm elevata, pressjoni tad-demmm baxxa ħafna, trombozi tal-vini,
- diffikultajiet fin-nifs (dispnea), sogħla, uġiġħ fis-sider,
- nefhiet f'dirajk, idejk, saqajk, l-egħkiesi, riġlejk u partijiet oħra ta' ġismek (edema)
- infjammazzjoni tal-vini (flebite) u l-formazzjoni ta' emboli tad-demmm fil-vini tad-demmm (trombozi fil-vini)

Mhux komuni (jista' jolqot minn 1 sa 100 persuna)

- infezzjoni fid-demmm b'livelli baxxi ta' ċelluli tad-demmm bojod (sepsi newtopenika)
- disturbji viżwali
- ġilda niexfa, ħmura tal-ġilda (eritema),
- ħsara fin-nervituri li tikkawża disturbji fil-kontrazzjoni tal-muskoli (newropatija motorja periferali),
- infjammazzjoni tat-tubu li jagħti għall-istonku (esofagite), uġiġħ meta tibra' (odinofagija), uġiġħ fil-grizmejn (uġiġħ farolarinġali), disturbji fil-ħanek,
- żieda fil-piż,
- problemi urinarji li jistgħu jkunu sinjal tan-nuqqas ta' kapaċità tal-kliewi li jahdmu sew (falliment renali)
- ħsejjes jew żarżir fil-widnejn (tinnite)
- żieda fl-enzimi tal-fwied (transaminasi) osservat fit-test tad-demmm
- "Sindrome ta' tnixxija mhux kif suppost tal-ormon antidijuretiku", li hi kundizzjoni li tikkawża livelli baxxi ta' sodium fid-demmm
- uġiġħ ta' tumur

- tħoss kollox idur bik (vertigo)
- attakk tal-qalb (infart mijokardijaku), tnaqqis fil-provvista tad-demem (iskemija mijokardijaka)
- diffikultà biex tieħu n-nifs, li tista' tkun is-sintomu ta' kondizzjoni magħrufa bħala sindrome ta' diffikultà respiratorja akuta u tista' tkun severa u ta' theddida għall-ħajja
- estravażjoni (meta mediċina li normalment tiġi injettata ġo vina tnixxi jew tiġi injettata bi żball fit-tessut madwar il-vina, fejn tista' tikkawża ħsara serja).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Javlor

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kunjett u l-kartuna wara JIS.

Mhux probabbli li tkun mitlub biex inti stess taħzen din il-mediċina.

Il-kondizzjonijiet tal-ħażna huma ddettaljati fis-sezzjoni maħsuba għall-professjonisti ta' mediċina jew tas-saħħa.

Kunjetti mhux miftuħa

Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C).

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjoni dilwita

Is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatament.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Javlor

- Is-sustanza attiva hi vinflunine. Kull mL ta' konċentrat fih 25 mg ta' vinflunine (bħala ditartrat).
Kunjett wiehed ta' 2 mL fih 50 mg ta' vinflunine (bħala ditartrat).
Kunjett wiehed ta' 4 mL fih 100 mg ta' vinflunine (bħala ditartrat).
Kunjett wiehed ta' 10 mL jikkuntieni 250 mg ta' vinflunine (bħala ditartrat).
- L-ingredjent l-ieħor hu ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Javlor u l-kontenut tal-pakkett

Javlor hu soluzzjoni ċara, bla kulur għal isfar ċar. Hu fornit f'kunjeti tal-ħgieġ trasparenti li jikkuntien 2 mL, 4 mL jew 10 mL ta' konċentrat magħluqin b'tapp tal-lasktu. Kull pakkett fih 1 jew 10 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun u fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u Manifattur

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Franza

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq.

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->
It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

ISTRUZZJONIJIET GĦALL-UŻU

Prekawzjonijiet ġenerali għall-preparazzjoni u għall-amministrazzjoni.

Vinflunine hu prodott mediċinali ċitotossiku kontra l-kanċer u, bhal kompożizzjonijiet potenzjalment tossiċi oħra, l-attenzjoni għandha tkun eżerċitata meta tmiss Javlor. Il-proċedura tal-manigġjar kif suppost u r-rimi tal-prodotti mediċinali kontra l-kanċer għandu jkun ikkunsidrat. Il-proċeduri tat-trasferimenti kollha jeħtieġu adeżjoni stretta ma' tekniċi mhux settiċi, preferibbilment li jimpjegaw kappun tas-sigurtà għal-fluss vertikali tal-lamin. Is-soluzzjoni għall-infużjoni Javlor għandha tiġi ppreparata u mogħtija biss minn staff imħarreg kif suppost fl-immanigġjar ta' medicini ċitotossici. Impjegati tqal m'għandhomx imissu Javlor. L-użu ta' ngwanti, nuċċalijiet u lbies protett hu rakkomandat.

Jekk is-soluzzjoni tiġi f'kuntatt mal-ġilda, din għandha tinhasel immedjatament u b'mod komplet bis-sapun u ilma. Jekk tiġi f'kuntatt mal-membrani mukożi, il-membrani għandhom ikunu fflaxxjati b'mod komplet bl-ilma.

Dilwit tal-konċentrat

Il-volum ta' Javlor (konċentrat) li jikkorrespondi mad-doża kkalkulata ta' vinflunine għandu jithallat go borza ta' 100ml klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni. Glukosju 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-infużjoni jista' wkoll jintuża. Is-soluzzjoni dilwita għandha tkun protetta mid-dawl sal-ġhoti (ara sezzjoni 6.3).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-użu BISS ġol-vini.

Javlur hu għall-użu ta' darba biss.

Wara li il-konċentrat tal-Javlur jiġi dilwit, is-soluzzjoni għall-infużjoni Javlur għandha tingħata kif ġej:

- Aċċess għal ġol-vina għandu jiġi stabbilit għal borża ta' 500ml klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni jew glukosju 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-infużjoni, fuq vina kbira preferibbilment fil-parti ta' fuq tad-driegħ mill-minkeb 'l isfel jew billi tintuża linja venuża ċentrali. Il-vini tal-id dorsum u dawk viċin il-ġogi għandhom jiġu evitati.
- L-infużjoni ġol-vina għandha tinbeda b'nofs il-borża ta' 500ml klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni jew glukosju 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-infużjoni, jiġifieri 250 mL, b'rata ta' fluss liberu biex tiffilaxxa l-vina.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni Javlur għandu jitpoġġa fuq l-ispalla fuq in-naħa tal-port tal-injezzjoni l-aktar viċin lejn il-borża ta' 500 mL sabiex tiddilwi aktar il-Javlur waqt l-amministrazzjoni.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni Javlur għandha tkun infużata għal aktar minn 20 minuta.
- il-kondizzjoni għandha tkun evalwata b'mod frekwenti u l-prekawzjonijiet ta' estravażjoni għandhom jinżammu tul l-infużjoni.
- Wara li l-infużjoni titlesta, il-250 mL li jkun fadal fil-borża mill-klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni jew tal-glukosju 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-borża tal-infużjoni għandha tithalla tiġri b'rata ta' fluss ta' 300 mL/sieġha. Sabiex tiffilaxxa l-vina, l-amministrazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni Javlur għandha dejjem tiġi segwita b'mill-inqas volum ugwali ta' klorur tas-sodju 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-infużjoni jew tal-glukosju 50 mg/mL (5%) soluzzjoni għall-infużjoni.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijigijiet lokali għall-prodotti mediċinali ċitotossici.

Kondizzjonijiet ta' hażna:

Kunjetti mhux miftuħa:

Aħżen fi friġġ (2°C-8°C).

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjoni dilwita:

Stabbiltà fl-użu kimikali u fiżikali kienet dimostrata għall-prodott mediċinali dilwit kif ġej:

- protett mid-dawl f'borża tal-infużjoni tal-politin jew polivinilkloridu sa 6 ijiem fi friġġ (2°C - 8°C) jew sa 24 sieġha f'temperatura ta' 25°C
- espost għad-dawl f'infużjoni tal-politin jew polivinilkloridu fissa għal massimu ta' sieġha f'25°C.

Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament wara li jkun dilwit. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet fl-użu tal-ħażna qabel ma jintuża hu r-responsabbiltà ta' min qed jagħmel użu minnu u normalment ma jkunx itwal minn 24 sieġha f'temperatura ta' 2 sa 8°C, sakemm ma jkunx seħħ dilwit f'kondizzjonijiet mhux settiċi kontrollati u validati.