

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Javlor 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат съдържа 25 mg винфлунин (vinflunine) (под формата на дитартарат).

Флакон от 2 ml съдържа 50 mg винфлунин (под формата на дитартарат).

Флакон от 4 ml съдържа 100 mg винфлунин (под формата на дитартарат).

Флакон от 10 ml съдържа 250 mg винфлунин (под формата на дитартарат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър, безцветен до бледожълт разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Javlor е показан при монотерапия за лечение на възрастни пациенти, с авансирал или метастазирал преходен клетъчен карцином на пикочните пътища, след неуспех на предшестваща терапевтична схема с лекарства, съдържащи платина.

Ефикасността и безопасността на винфлунин не са проучвани при пациенти с функционално състояние ≥ 2 .

4.2 Дозировка и начин на прилагане

Лечението с винфлунин трябва да се започне под ръководството на лекар, квалифициран в употребата на противоракова химиотерапия и да се провежда в специализирано отделение за приложение на токсична химиотерапия.

Преди всеки цикъл трябва да се извършва подходящо мониториране на пълната кръвна картина за потвърждаване на стойността на абсолютния брой неутрофили (АБН), тромбоцити и хемоглобин, тъй като неутропнията, тромбоцитопенията и анемията са чести нежелани реакции на винфлунин.

Дозировка

Препоръчителната доза е 320 mg/m² винфлунин като 20-минутна интравенозна инфузия на всеки 3 седмици.

В случай на функционално състояние (ФС) по СЗО/ECOG 1 или 0, и преди облъчване на таза, лечението трябва да започне с доза от 280 mg/m². При отсъствие на каквато и да е хематологична токсичност по време на първия цикъл, водеща до отлагане на лечението или намаляване на дозата, при следващите цикли дозата се увеличава до 320 mg/m² на всеки 3 седмици.

Препоръчително съпътстващо лечение

За профилактика на запек, от ден 1-ви до ден 5-ти или 7-ми след всяко прилагане на винфлунин, се препоръчват лаксативи и диета, включително перорална хидратация, (вж. точка 4.4).

Отлагане или коригиране приема на дозата поради токсичност

Таблица 1: Отлагане приема на дозата за последващите цикли поради токсичност:

Токсичност	Ден 1 ^{ви} на прилагане на лечението
Неутропения (АБН < 1 000 /mm ³) Или Тромбоцитопения (тромбоцити < 100 000/mm ³)	- Отлагане до възстановяване (ANC ≥ 1 000/mm ³ и тромбоцити ≥ 100 000/mm ³) и коригиране на дозата при необходимост (вж. таблица 2) - Прекратяване, ако не настъпи възстановяване до 2 седмици
Органна токсичност: умерена, тежка или животозастрашаваща	- Отлагане до постигане на умерена или нулева токсичност, или до статус в изходни стойности и коригиране на дозата при необходимост (вж. Таблица 2) - Прекратяване, ако не настъпи възстановяване до 2 седмици
Сърдечна исхемия при пациенти с анамнеза за инфаркт на миокарда или ангина пекторис	- Прекратяване

Коригиране на дозите поради токсичност

Таблица 2: Коригиране на дозите поради токсичност

Токсичност (NCI CTC v 2.0)*	Коригиране на дозата				
	Начална доза винфлунин 320 mg/m ²			Начална доза винфлунин 280 mg/m ²	
	Първи случай	2-ри пореден случай	3-ти пореден случай	Първи случай	2-ри пореден случай
Неутропения 4-та степен (АБН < 500/mm ³) > 7 дни	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Окончателно преустановяване на лечението	250 mg/m ²	Окончателно преустановяване на лечението
Фебрилна неутропения (АБН < 1 000/mm ³ и повишена температура ≥ 38,5 °C)					
Мукозит или запек 2 ^{ра} степен ≥ 5 дни или Степен ≥ 3 ^{та} за всяка продължителност ¹					
Всяка друга степен на токсичност ≥ 3 ^{та} степен (силна или животозастрашаваща) (с изключение на 3 ^{та} степен повръщане или гадене ²)					

* Национален онкологичен институт на САЩ, Общи критерии за токсичност, Версия 2.0 (NCI-CTC версия 2.0)

¹ Запек NCI CTC степен 2^{ра} е дефинирана като изискваща лаксативи, степен 3^{та} – като обстипация, изискваща ръчна евакуация или клизма, степен 4^{та} – като обструкция или токсичен мегаколон. степен 2^{ра} мукозит се дефинира като „умерена“, степен 3^{та} – като „силна“, а степен 4^{та} – като „животозастрашаваща“

² Гадене NCI CTC степен 3^{та} се дефинира като изискващо незначителен интравенозен прием на течности. Повръщане степен 3^{та} – като ≥ 6 епизода за 24 часа преди лечението или необходимост от интравенозен прием на течности.

Специални популации

Пациенти с чернодробно увреждане

Беше завършено проучване за фармакокинетика и поносимост фаза I при пациенти с изменени функции на черния дроб (вж. раздел 5.2). Фармакокинетиката на винфлунид не се промени при тези пациенти, все пак на базата на промените на чернодробните биологични параметри след прилагане на винфлунид (гама-глутамилтрансфераза (ГГТ), трансаминази, билирубин) препоръките за дозата са както следва:

- Не се налага коригиране на дозата при пациенти:
 - с протромбиново време $> 70\%$ NV (Нормална стойност) и показващи поне един от следните критерии: [ULN (Горна граница на нормална) $<$ билирубин $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ и/или $1,5 \times \text{ULN} <$ трансаминази $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ и/или $\text{ULN} < \text{GGT} \leq 5 \times \text{ULN}$].
 - с трансаминази $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ ($< 5 \times \text{ULN}$ само в случаите на чернодробни метастази).
- Препоръчителната доза винфлунид е 250 mg/m^2 веднъж на всеки 3 седмици при пациенти с леко увреждане на черния дроб (Child-Pugh клас A) или при пациенти с протромбиново време $\geq 60\%$ NV и $1,5 \times \text{ULN} <$ билирубин $\leq 3 \times \text{ULN}$ и показващи поне един от следните критерии: [трансаминази $> \text{ULN}$ и/или $\text{GGT} > 5 \times \text{ULN}$].
- Препоръчителната доза винфлунид е 200 mg/m^2 веднъж на всеки 3 седмици при пациенти със средно увреждане на черния дроб (Child-Pugh клас B) или при пациенти с протромбиново време $\geq 50\%$ NV и билирубин $> 3 \times \text{ULN}$ и трансаминази $> \text{ULN}$ и $\text{GGT} > \text{ULN}$.

Винфлунид не е оценяван при пациенти със сериозни чернодробни увреждания (Child-Pugh клас C) или при пациенти с протромбиново време $< 50\%$ CГН, или с билирубин $> 5 \times \text{ULN}$, или с изолирани трансаминази $> 2,5 \times \text{ULN}$ ($\geq 5 \times \text{ULN}$ само в случаите на чернодробни метастази) или с $\text{GGT} > 15 \times \text{ULN}$.

Пациенти с бъбречно увреждане

В клинични проучвания, пациенти с CrCl (креатининов клирънс) $> 60 \text{ ml/min}$ са включени и лекувани с препоръчаната доза.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане ($40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$), препоръчаната доза е 280 mg/m^2 , прилагана веднъж на всеки 3 седмици.

При пациенти с тежко бъбречно увреждане ($20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$) препоръчаната доза е 250 mg/m^2 на всеки 3 седмици (вж. точка 5.2).

За допълнителни цикли, в случай на токсичност, дозата трябва да бъде адаптирана, както е посочено в таблица 3 по-долу.

Пациенти в старческа възраст (≥ 75 години)

Не се налага изменение на дозата във връзка с възрастта при пациенти на възраст под 75 години (вж. точка 5.2).

Дозите, препоръчвани при пациенти на възраст поне 75 години са, както следва:

- при пациенти на възраст поне 75 години, но под 80 години, дозата винфлувин, която трябва да бъде давана е 280 mg/m² на всеки 3 седмици.
- при пациенти на възраст 80 години и повече, дозата винфлувин, която трябва да бъде давана е 250 mg/m² на всеки 3 седмици.

За допълнителни цикли, дозата трябва да бъде адаптирана в случай на токсичност, както е показано в таблица 3 по-долу:

Таблица 3: Адаптиране на дозата поради токсичност при бъбречно увреждане при възрастни пациенти

Токсичност (NCI CTC v 2.0)*	Адаптиране на дозата			
	Първоначална доза винфлувин 280 mg/m ²		Първоначална доза винфлувин 250 mg/m ²	
	Първи случай	2 ^{ри} последователен случай	Първи случай	2 ^{ри} последователен случай
Неутропения Клас 4 (ANC < 500/mm ³) > 7 дни	250 mg/m ²	Окончателен Прекратяване на терапията	225 mg/m ²	Окончателен Прекратяване на терапията
Фебрилна Неутропения (ANC < 1 000/mm ³ и температура ≥ 38,5 °C)				
Мукозит или Запек Степен 2 ^{ра} ≥ 5 дни или Степен ≥ 3 ^{та} , с каквато и да е продължителност ¹				
Всяка токсичност Степен ≥ 3 ^{та} (силна или животозастрашаваща) (освен Степен 3 ^{та} повръщане или гадене ²)				

* Национален онкологичен институт на САЩ, Общи критерии за токсичност Версия 2.0 (NCI-CTC Версия 2.0)

¹ Запек NCI CTC степен 2^{ра} е дефиниран като изискваща лаксативи, степен 3^{та} – като обстипация, изискваща ръчна евакуация или клизма, степен 4^{та} – като обструкция или токсичен мегаколон . степен 2^{ра} мукозит се дефинира като „умерена“, степен 3^{та} - като „силна“, а степен 4^{та} – като „животозастрашаваща“.

² Гадене NCI CTC степен 3^{ра} се дефинира като изискващо незначителен интравенозен прием на течности. Повръщане степен 3^{та} при ≥ 6 епизода за 24 часа преди лечението или необходимост от интравенозен прием на течности.

Педиатрична популация

Употреба при деца - не съществува съответно показание за употреба на Javlor при деца.

Начин на приложение

Трябва да се вземат предпазни мерки преди работа със и приложение на лекарствения продукт.

Javlor трябва да се разрежи преди употреба. Javlor е за еднократна употреба.

За инструкции за разреждане на лекарствения продукт преди прилагане вижте точка 6.6.

Javlor ТРЯБВА да се прилага САМО интравенозно. Javlor трябва да се прилага като 20-минутна интравенозна инфузия и НЕ трябва да се прилага като бърз интравенозен болус.

За въвеждане на винфлувин могат да се използват както периферни линии, така и централен катетър. Когато се влива през периферна вена, винфлувин може да предизвика венозно дразнене (вж. точка 4.4). В случай на малки или склерозирани вени, лимфедем или скорошна венепункция на същата вена, използването на един централен катетър може да бъде за

предпочитане. За да се избегнат екстравазации, преди започване на инфузията е важно да се уверите, че иглата е правилно въведена.

За да се промие вената, прилагането на разреден Javlog трябва винаги да бъде последвано от най-малко равен обем 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%), или 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%).

За подробни инструкции за прилагане, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към други винка алкалоиди.

Наскоро прекарана (в рамките на 2 седмици) или настояща тежка инфекция.

Изходен АБН < 1 500/mm³ за първия прием, изходен АБН < 1 000/mm³ за следващ прием (вж. точка 4.4).

Тромбоцити < 100 000/mm³ (вж. точка 4.4).

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хематологична токсичност

Неутропения, левкопения, анемия и тромбоцитопения са чести нежелани реакции на винфлунин. Преди всяка инфузия на винфлунин трябва да се извършва съответно проследяване на пълната кръвна картина за проверка на стойността на АБН, тромбоцитите и хемоглобина (вж. точка 4.3).

Прилагането на винфлунин е противопоказан за лица с изходен АБН < 1 500/mm³ или тромбоцити < 100 000/mm³. При последващ прием, винфлунин е противопоказан за лица с изходен АБН < 1 000/mm³ или тромбоцити < 100 000/mm³.

При пациенти с хематологична токсичност, препоръчваната доза трябва да бъде намалена (вж. точка 4.2).

Стомашно-чревни нарушения

Запек степен $\geq 3^{\text{та}}$, е настъпила при 15,3 % от лекуваните пациенти. Запек NCI CTC степен $3^{\text{та}}$ е дефиниран като обстипация, изискваща ръчна евакуация или клизма, запек степен $4^{\text{та}}$ е дефиниран като обструкция или токсичен мегаколон. Запекът е обратим и може да се предотврати чрез специални диетични мерки, като перорална хидратация и прием на фибри и чрез прилагане на лаксативи, като стимулиращи лаксативи или фекални омекотители от ден 1-ви до ден 5-ти или 7-ми от цикъла на лечение. Пациенти с висок риск от запек (съпътстващо лечение с опиати, перитонеални карциноми, маси в коремната кухина, преди голяма коремна операция) трябва да се лекуват с осмотичен лаксатив от 1-ия до 7-ия ден веднъж дневно сутрин преди закуска.

В случай на запек от $2^{\text{ра}}$ степен, дефиниран като изискващ лаксативи, в продължение на 5 или повече дни или степен $\geq 3^{\text{та}}$ за всяка продължителност, дозата на винфлунин трябва да се коригира (вж. точка 4.2).

При стомашно-чревна токсичност степен ≥ 3 (с изключение на гадене или повръщане) или мукозит ($2^{\text{ра}}$ степен в продължение на 5 или повече дни или степен $\geq 3^{\text{та}}$ за всяка продължителност) се налага корекция на дозата. Степен $2^{\text{ра}}$ е дефинирана като „умерена“, степен $3^{\text{та}}$ - като „силна“, а степен $4^{\text{та}}$ – като „животозастрашаваща“ (вж. таблица 2 в точка 4.2).

Сърдечни нарушения

След прилагане на винфлунин са наблюдавани няколко случая на удължаване на QT интервала. Този ефект може да доведе до повишен риск от камерна аритмия, въпреки че при прилагане на винфлунин не са наблюдавани камерни аритмии. Независимо от това, винфлунин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с увеличен проаритмичен риск (напр., застойна сърдечна недостатъчност, известна анамнеза за удължен QT интервал, хипокалиемия) (вж. точка 4.8). Не се препоръчва едновременната употреба на две или повече вещества, удължаващи QT/QTc интервала (вж. точка 4.5).

Специално внимание се препоръчва в случаите, когато винфлунин се прилага на пациенти с предишна анамнеза за миокарден инфаркт/исхемия или стенокардия (вж. точка 4.8). Исхемични сърдечни събития могат да настъпят в посочената група пациенти, особено при тези със съпътстващо сърдечно заболяване. Следователно, пациентите получаващи Javlor трябва да се проследяват от лекарите с особено внимание за поява на сърдечни събития. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване и съотношението полза/риск трябва редовно да се оценява внимателно. При пациенти, които развиват сърдечна исхемия трябва да се обмисли преустановяване на лечението с винфлунин.

Синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES)

След приложение на винфлунин са наблюдавани случаи на PRES.

Типичните клинични симптоми, които се проявяват в различна степен са: неврологични (главоболие, обърканост, гърчове, нарушения на зрението), системни (хипертония) и стомашно-чревни (гадене, повръщане).

Рентгенологичните признаци са аномалии в бялото мозъчно вещество в задните дялове на мозъка. При пациенти, които развиват симптоми на PRES, кръвното налягане трябва да бъде проследявано. За потвърждаване на диагнозата се препоръчва да се направи образна диагностика на мозъка.

Клиничните и рентгенологичните признаци обикновено изчезват бързо, без последствия, след прекратяване на лечението.

При пациенти, които развиват неврологични симптоми на PRES (вж. точка 4.8) трябва да се обмисли прекратяване на лечението с винфлунин.

Хипонатриемия

При употребата на винфлунин се наблюдава тежка хипонатриемия, дължаща се на синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон (SIADH), (вж. точка 4.8). Поради това се препоръчва постоянно проследяване на серумните нива на натрий по време на лечението с винфлунин.

Чернодробно увреждане

Препоръчваната доза трябва да бъде намалена при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Препоръчваната доза трябва да бъде намалена при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2)

Пациенти в старческа възраст (≥ 75 години)

Препоръчителната доза трябва да бъде намалена при пациенти на възраст 75 и повече години (вж. точка 4.2).

Взаимодействия

Трябва да се избягва едновременната употреба на мощни инхибитори или мощни индуктори на CYP3A4 с винфлунин (вж. точка 4.5).

Приложение

Инtrateкалното приложение на Javlor може да бъде фатално.

Когато се влива през периферна вена, винфлунин може да предизвика 1-ва степен (22 % от пациентите, 14,1% от циклите), 2-ра степен (11,0% от пациентите, 6,8% от циклите) или 3-та степен (0,8% от пациентите, 0,2% от циклите) венозно раздразнение. Всички случаи отзвучават бързо, без преустановяване на лечението.

Инструкциите за прилагане трябва да бъдат следвани, както е описано в точка 6.6.

Контрацепция

Мъжете и жените с репродуктивен потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и съответно до 4 и 7 месеца след последното прилагане на винфлунин (вж. точка 4.6).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro проучвания показват, че винфлунин няма нито индуциращ ефект върху активността на CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4, нито инхибиращо въздействие върху CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4.

In vitro проучвания показват, че винфлунин е Pgp-субстрат, като други вина алкалоиди, но с по-нисък афинитет. Поради това, рискове от клинично значими взаимодействия са малко вероятни.

Не са описани фармакокинетични взаимодействия при пациенти, когато винфлунин се комбинира с цисплатин, карбоплатин, капецитабин или гемцитабин.

Не са наблюдавани фармакокинетични взаимодействия при пациенти, когато винфлунин се комбинира с доксорубицин. Все пак, тази комбинация се свързва с особено висок риск от хематологична токсичност.

Фаза I проучване, което оценява ефекта от лечението с кетоконазол (мощен инхибитор на CYP3A4) върху фармакокинетиката на винфлунин показва, че едновременното приложение на кетоконазол (400 mg перорално веднъж дневно в продължение на 8 дни) води съответно до 30% и 50% увеличаване на експозицията на винфлунин и неговия метаболит 4-Одеацетил-винфлунин (DVFL) в кръвта.

Следователно, едновременната употреба на винфлунин с мощни CYP3A4 инхибитори (като ритонавир, кетоконазол, итраконазол и сок от грейпфрут) или индуктори (като рифампицин и жълт кантарион) трябва да се избягва, тъй като те могат да увеличат или намалят концентрациите на винфлунин и DVFL (вж. точка 4.4 и 5.2).

Трябва да се избягва едновременната употреба на винфлунин с други лекарствени продукти, удължаващи интервала QT/QTc (вж. точка 4.4).

Наблюдава се фармакокинетично взаимодействие между винфлунин и пегилиран/липозомален доксорубицин, което води до видимо увеличение на експозицията на винфлунин с 15%-30% и 2 до 3 пъти забележимо намаляване на доксорубицин AUC, от друга страна не се засягат концентрациите на метаболита доксорубицин. Според *in vitro* проучване, тези промени могат да бъдат свързани с адсорбцията на винфлунин върху липозомите и промяна в разпределението на двете съединения в кръвта. Следователно, трябва да се внимава при използване на този вид комбинация.

От *in vitro* проучване (слабо инхибиране на метаболизма на винфлунин) е направено предположение за вероятно взаимодействие с паклитаксел и доцетаксел (CYP3 субстрати). До момента няма извършени конкретни клинични проучвания на винфлунин в комбинация с тези съединения.

Едновременната употреба на опиати може да повиши риска от запек.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Поради генотоксичния потенциал на винфлунин (вж. точка 5.3) пациентите и от двата пола трябва да вземат адекватни и ефективни контрацептивни мерки по време на лечението и след преустановяване на терапията - до 4 месеца при мъже и 7 месеца при жени.

Бременност

Няма данни за използването на винфлунин при бременни жени. Проучванията при животни показват ембриотоксичност и тератогенност (вж. точка 5.3). Въз основа на резултатите от изследванията върху животни, както и на фармакологичното действие на лекарствения продукт, съществува потенциална опасност от аномалии на ембриона и фетуса.

Винфлунин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако не е абсолютно необходимо. Ако възникне бременност по време на лечението, пациентката трябва да бъде информирана за риска за нероденото дете и да се проследява внимателно. Трябва да се обмисли възможността за генетична консултация. Такава консултация се препоръчва и при пациенти, желаещи да имат деца след лечението.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и за 7 месеца след лечението.

Кърмене

Не е известно дали винфлунин или неговите метаболити се отделят в кърмата. Поради възможни изключително вредни ефекти върху кърмачетата, кърменето по време на лечение с винфлунин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Поради възможността от необратимо безплодие, в резултат от лечението с винфлунин, трябва да се потърси съвет за консервиране на сперма.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Следните нежелани реакции са докладвани при приложение на Javlor: умора, замаяност, световъртеж, нарушение на зрението и синкоп (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират или работят с машини, ако не са се консултирали с медицински специалист.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите, свързани с лечението нежелани лекарствени реакции, съобщени в две фаза II и едно фаза III изпитване, при пациенти с преходен клетъчен карцином на уротела (450 пациенти, лекувани с винфлунин) са хематологични нарушения, предимно неутропения и анемия; стомашно-чревни нарушения, особено запек, анорексия, гадене, стоматит/мукозит, повръщане, коремни болки и диария, и общи заболявания, като например астения/умора.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органични класове, честота и степен на тежест (NCI CTC версия 2.0). Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4 Нежелани реакции наблюдавани при пациенти с преходен клетъчен карцином на уротела, лекувани с винфлунин

Системо-органични класове	Честота	Нежелани реакции	Най-неблагоприятна NCI степен на пациент (%)	
			Всички степени	Степен 3-4
Инфекции и инфестации	Чести	Неутропенична инфекция	2,4	2,4
		Инфекции (вирусни, бактериални, гъбични)	7,6	3,6
	Нечести	Неутропеничен сепсис	0,2	0,2
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	Нечести	Туморна болка	0,2	0,2
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Неутропения	79,6	54,6
		Левкопения	84,5	45,2
		Анемия	92,8	17,3
		Тромбоцитопения	53,5	4,9
	Чести	Фебрилна неутропения	6,7	6,7
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност	1,3	0,2
Нарушения на ендокринната система	Нечести	Синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон (Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion, SIADH) ^a	0,4 ^b	0,4 ^b
Нарушения в метаболизма и храненето	Много чести	Хипонатриемия	39,8	11,7
		Намален апетит	34,2	2,7
	Чести	Обезводняване	4,4	2,0
Психични нарушения	Чести	Безсъние	5,1	0,2
Нарушения на нервната система	Много чести	Периферна сетивна невропатия	11,3	0,9
	Чести	Синкоп	1,1	1,1
		Главоболие	6,2	0,7
		Замаяност	5,3	0,4
		Невралгия	4,4	0,4
		Дисгеузия	3,3	0
		Невропатия	1,3	0
	Нечести	Периферна моторна невропатия	0,4	0
	Редки	Синдром на задна обратима енцефалопатия ^a	0,03 ^b	0,03 ^b
Нарушения на очите	Нечести	Нарушение на зрението	0,4	0
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Болка в ушите	1,1	0
	Нечести	Световъртеж	0,9	0,4
		Шум в ушите	0,9	0
Сърдечни	Чести	Тахикардия	1,8	0,2

Системо-органични класове	Честота	Нежелани реакции	Най-неблагоприятна NCI степен на пациент (%)	
			Всички степени	Степен 3-4
нарушения	Нечести	Миокардна исхемия	0,7	0,7
		Инфаркт на миокарда	0,2	0,2
Съдови нарушения	Чести	Хипертония	3,1	1,6
		Венозна тромбоза ^a	3,6	0,4
		Флебит	2,4	0
		Хипотония	1,1	0,2
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея	4,2	0,4
		Кашлица	2,2	0
	Нечести	Остър респираторен дистрес синдром	0,2	0,2
		Фаринголарингеална болка	0,9	0
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Запек	54,9	15,1
		Коремна болка	21,6	4,7
		Повръщане	27,3	2,9
		Гадене	40,9	2,9
		Стоматит	27,1	2,7
		Диария	12,9	0,9
	Чести	Илеус	2,7	2,2
		Дисфагия	2,0	0,4
		Букални нарушения	4,0	0,2
		Диспепсия	5,1	0,2
	Нечести	Одинофагия	0,4	0,2
		Стомашни нарушения	0,8	0
		Езофагит	0,4	0,2
		Заболявания на венците	0,7	0
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Алопеция	28,9	Неприложимо
	Чести	Обрив	1,8	0
		Уртикария	1,1	0
		Сърбеж	1,1	0
		Хиперхидроза	1,1	0
	Нечести	Суха кожа	0,9	0
		Еритем	0,4	0
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия	16,7	3,1
	Чести	Мускулна слабост	1,8	0,7
		Артралгия	7,1	0,4
		Болка в гърба	4,9	0,4
		Болка в челюстта	5,6	0
		Болка в крайниците	2,4	0
		Костна болка	2,9	0
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречна недостатъчност	0,2	0,2
Общи нарушения	Много	Астения/умора	55,3	15,8

Системо-органични класове	Честота	Нежелани реакции	Най-неблагоприятна NCI степен на пациент (%)	
			Всички степени	Степен 3-4
и ефекти на мястото на приложение	чести	Реакции на мястото на приложение	26,4	0,4
		Пирексия	11,7	0,4
	Чести	Болка в гърдите	4,7	0,9
		Студени тръпки	2,2	0,2
		Болка	3,1	0,2
		Оток	1,1	0
	Нечести	Екстравазация	0,7	0
Изследвания	Много чести	Понижено телло	24,0	0,4
	Нечести	Повишени трансаминази	0,4	0
		Увеличено телло	0,2	0

^a нежелани реакции, съобщени от постмаркетинговия опит

^b честота, изчислена въз основа на клинично изпитване на непреходен клетъчен карцином на уротелиума.

^b включва: флебит (2,4%), дълбока венозна тромбоза (0,4%), повърхностен флебит (0,2%), тромбофлебит (0,2%) и повърхностен тромбофлебит (0,2%)

Нежелани реакции при всички показания

Нежеланите реакции, възникващи при пациенти с преходен клетъчен карцином на уротела и при пациенти с друго заболяване, различно от показанието, и потенциално тежки нежелани реакции или нежелани реакции, присъщи на класа винка алкалоиди са изброени по-долу:

Нарушения на кръвта и лимфната система

При 43,8% от пациентите се наблюдава неутропения степен 3/4. По-рядко се срещат тежка анемия и тромбоцитопения (съответно 8,8 и 3,1%). Фебрилна неутропения, дефинирана като АБН < 1 000/mm³ и температура ≥ 38,5 °C с неизвестен произход, без клинично микробиологично доказана инфекция (степен по NCI CTC v 2.0) е наблюдавана при 5,2% от пациентите. При 2,8% от пациентите е наблюдавана 3/4^{та} степен на неутропения. Общо 8 пациенти (0,6% от лекуваната популация) са починали от инфекцията като усложнение, възникнало по време на неутропения.

Стомашно-чревни нарушения

Запекът е ефект на класа винка алкалоиди: по време на лечение с винфлуинин 11,8% от пациентите са имали тежък запек. Илеусът от 3/4 степен, съобщен при 1,9% от пациентите, е бил обратим при полагане на медицински грижи. Запекът се контролира с медицински грижи (вж. точка 4.4).

Нарушения на нервната система

Сетивната периферна невропатия е ефект на класа винка алкалоиди. 0,6% от пациентите са получили степен 3. По време на изпитването всички нарушения са отзвучали. Съобщени са редки случаи на синдром на задна обратима енцефалопатия (вж. точка 4.4).

Сърдечно-съдови нарушения

Сърдечните ефекти са известни ефекти на класа винка алкалоиди. Инфаркт на миокарда или исхемия са получили 0,5% от пациентите като повечето от тях са с предшестващо сърдечно заболяване или рискови фактори. Един пациент е починал след инфаркт на миокарда, а друг, вследствие на сърдечно-респираторен арест.

След прилагане на винфлуинин са наблюдавани няколко случая на удължаване на QT интервала.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Диспнея се наблюдава при 3,2% от пациентите, но в редки случаи е била тежка (степен 3/4: 1,2%).

Бронхоспазм е съобщен при един пациент, лекуван с винфлунин за състояние, различно от показанието.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Основният токсичен ефект, дължащ се на предозиране с винфлунин, е потискане на костния мозък с риск от тежка инфекция.

Няма известен антидот при предозиране с винфлунин. В случай на предозиране, пациентът трябва да се настави в специализирано звено и жизнените му функции трябва да бъдат внимателно следени. Необходимо е да бъдат взети други подходящи мерки, като кръвопреливане, прилагане на антибиотици и растежни фактори.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, винка алкалоиди и аналози, АТС код: L01CA05

Механизъм на действие

Винфлунин се свързва с тубулина на или в близост до местата за свързване с винка, инхибирайки по този начин неговата полимеризация в микротубулите, в резултат на което се постига механично потискане, нарушаване на динамиката на микротубулите, блокиране на митотичното делене и апоптоза. *In vivo*, винфлунин показва значително антитуморно действие срещу широк спектър човешки ксенографти при мишки, както по отношение на удължаване на преживяемостта, така и на потискане на туморния растеж.

Клинична ефикасност и безопасност

Използването на Javlor за лечение на авансирал или метастазирал преходен клетъчен карцином на уротела като терапия от втори ред се подкрепя от едно фаза III и две фаза II изпитвания, след неуспех на предшестващ режим с препарати, съдържащи платина.

В двете многоцентрови отворени фаза II клинични изпитвания с едно рамо общо 202 пациенти са лекувани с винфлунин.

При многоцентровото отворено контролирано фаза III клинично проучване, 253 пациенти са рандомизирани за лечение с винфлунин + BSC (най-добри поддържащи грижи), а 117 пациенти - в BSC рамо.

Медианата на обща преживяемост е 6,9 месеца (винфлунин + BSC), спрямо 4,6 месеца (BSC); но разликата не достига статистическа значимост; коефициент на риск 0,88 (95% CI 0,69; 1,12). Въпреки това, статистически значим ефект е наблюдаван при преживяемост без прогресия (PFS). Медианата на PFS (преживяемост без прогресия) е 3,0 месеца (винфлунин + BSC) спрямо 1,5 месеца (BSC) ($p=0,0012$).

В допълнение, предварително зададения мултивариантен анализ на ITT популацията показва, че ефектът от лечението с винфлунин е статистически значим ($p = 0,036$), по отношение на общата преживяемост, при взети под внимание прогностични фактори (ПФ, висцерално засягане, алкални фосфатази, хемоглобин, облъчване на таза); коефициент на риск 0,77 (95% CI 0,61; 0,98). Наблюдавана е и статистически значима разлика по отношение на общата преживяемост ($p = 0,040$) в избраната популация (което изключва 13 пациенти с клинично значими нарушения на протокола на изходно ниво, които не са подходящи за лечение); коефициент на риск 0,78 (95% CI 0,61; 0,99). Тази популация се смята за най-подходяща за анализ на ефикасността, тъй като тя в най-голяма степен отразява популацията, избрана за лечение.

Ефикасността е доказана и при пациентите с предшестваща употреба на цисплатин, и при тези без такава.

При избраната популация, субгруповите анализи според предшестващата употреба на цисплатин спрямо BSC по отношение на общата преживяемост (OS) показват HR (коефициент на риск) (95% CI) = [0,64 (0,40 - 1,03); $p = 0,0821$] в случаите, когато преди това не е приеман цисплатин и HR (95% CI) = [0,80 (0,60 - 1,06); $p = 0,1263$], при предварителна употреба на цисплатин. Когато се преизчисляват по прогностични фактори, анализите на OS в подгрупите на пациентите без или със предварителна употреба на цисплатин показват съответно HR (95% CI) = [0,53 (0,32 - 0,88); $p = 0,0143$] и HR (95% CI) = [0,70 (0,53 - 0,94); $P = 0,0174$].

При субгруповите анализи на предварителна употреба на цисплатин спрямо BSC за преживяемост без прогресия (PFS) резултатите са: HR (95% CI) = [0,55 (0,34 - 0,89); $p = 0,0129$] в случаите, когато цисплатин не е приеман предварително и HR (95% CI) = [0,64 (0,48 - 0,85); $p = 0,0040$] при предшестваща употреба на цисплатин. Когато се коригират по прогностични фактори, анализите на PFS в подгрупите на пациентите без или със предшестваща употреба на цисплатин показват съответно HR (95% CI) = [0,51 (0,31 - 0,86); $p = 0,0111$] и HR (95% CI) = [0,63 (0,48 - 0,84); $p = 0,0016$].

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучванията с Javlor във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на карцином на уретера и пикочния мехур и лечение на карцином на гърдата (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на винфлунин е линейна в диапазона на приложените дози (от 30 mg/m² до 400 mg/m²) при пациенти с рак.

Експозицията на винфлунин в кръвта (AUC) значително корелира с тежестта на левкопенията, неутропенията и умората.

Разпределение

Винфлунин се свързва в умерена степен с човешките плазмени протеини ($67,2 \pm 1,1\%$), при съотношение между концентрациите в плазмата и в цяла кръв $0,80 \pm 0,12$. Свързването с протеините включва главно липопротеини с висока плътност и серумен албумин и не подлежи на насищане в диапазона на концентрациите на винфлунин, наблюдавани при пациентите.

Свързването с алфа-1 кисел гликопротеин и тромбоцитите е незначително ($< 5\%$).

Крайният обем на разпределение е голям, 2422 ± 676 литра (около 35 l/kg), което предполага екстензивно разпределение в тъканите.

Биотрансформация

Всички идентифицирани метаболити са образувани от цитохром CYP3A4 изоензим, с изключение на 4Одеацетил-винфлунин (DVFL), единственият активен метаболит и основен метаболит в кръвта, който се образува от редица естери.

Елиминирање

Винфлунин се елиминира след мулти-експоненциален спад на концентрацията, с краен полуживот ($t_{1/2}$) близо 40 часа. DVFL се образува бавно и се елиминира по-бавно от винфлунин ($t_{1/2}$ приблизително 120 часа).

Отделянето на винфлунин и неговите метаболити се осъществява чрез фекалиите (2/3) и урината (1/3).

При популационен фармакокинетичен анализ при 372 пациенти (656 фармакокинетични профила) тоталният кръвен клирънс е 40 l/h с ниска интер- и интраиндивидуална вариабилност (респективно 25% и 8%, изразена като коефициент на вариация).

Фармакокинетика и специални популации

Чернодробно увреждане

Не е наблюдавана промяна във фармакокинетиката на винфлунин и DVFL при 25 пациенти, с различна степен на чернодробно увреждане, в сравнение с пациентите с нормална чернодробна функция. Това по-нататък бе потвърдено от популационния фармакокинетичен анализ (липса на връзка между клирънса на винфлунин и биологичните маркери за чернодробно увреждане). Въпреки това, се препоръчва коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Фармакокинетично фаза I проучване е проведено при 2^{ве} групи пациенти с бъбречно увреждане, класифицирани според измерените стойности на креатининовия клирънс (CrCl): група 1 (n=13 пациенти) с умерено увреждане ($40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$) и група 2 (n=20 пациенти) с тежко увреждане ($20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$). Фармакокинетичните резултати от това проучване показват понижаване на клирънса на винфлунин, при понижен CrCl. Това впоследствие се потвърждава от популационния фармакокинетичен анализ (56 пациенти с CrCl между 20 ml/min и 60 ml/min) който показва, че клирънсът на винфлунин е повлиян от стойността на креатининовия клирънс (формула на Cockcroft и Gault). Коригиране на дозата се препоръчва при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Старческа възраст (≥ 75 години)

Беше извършено фармакокинетично фаза I проучване на винфлунин при пациенти в старческа възраст (n=46). Дозите винфлунин бяха адаптирани съгласно 3 възрастови групи, както е показано по-долу:

Възраст (г)	Брой пациенти	Винфлунин (мг/м ²)
[70 – 75 [	17	320
[75 – 80 [	15	280
≥ 80	14	250

Клирънсът на винфлунин е значително понижен при пациенти на възраст ≥ 80 години спрямо контролната група по-млади пациенти < 70 години.

Фармакокинетиката на VFL не се променя при пациенти на възраст между 70 и 75 години и при пациенти на възраст между 75 и 80 години.

На базата на ФК и данните за безопасност, е препоръчително намаляване на дозата в групите в старческа възраст: между 75 и 80 години; и ≥ 80 години.

За допълнителни цикли, дозата трябва да се адаптира в случай на токсичност (вж. точка 4.2).

Други

Според популационния фармакокинетичен анализ, нито полът, нито функционалното състояние (ECOG скор) имат влияние върху клирънса на винфлунин, който е право пропорционален на телесната повърхност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Образните изследвания по отношение на разпределението след прилагане на радиокативен винфлувин при плъхове, показват бързо повишаване на нивата на съединението в белите дробове, бъбреците, черния дроб, слюнчените и ендокринните жлези, и стомашно-чревния тракт, в сравнение с тези в кръвта.

Предклиничните данни показват умерена до тежка неутропения и лека анемия при всички изследвани видове, с чернодробна токсичност при кучета и плъхове (характеризирана с дозозависимо повишение на чернодробните трансаминази и чернодробна некроза/хепатоцелуларни промени при високи дози). Тези токсични ефекти са дозозависими и напълно или частично обратими след едномесечен период на възстановяване. Винфлувин не индуцира периферна невропатия при животните.

Доказано е, че винфлувин е кластогенен (предизвиква хромозомно разкъсване) в *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове, както и мутагенен и кластогенен в миши лимфобен анализ (без метаболитно активиране).

Карциногенният потенциал на винфлувин не е проучван.

При репродуктивните проучвания се оказва, че винфлувин е ембриолетален и тератогенен при зайци и тератогенен при плъхове. По време на проучване по отношение на пре- и постнаталното развитие при плъхове, винфлувин предизвиква малформации на матката и влагалището при 2 женски плъха и влияе неблагоприятно върху чифтосването и/или имплантирането на яйцеклетката и подчертано понижава броя на *зачеванията*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Разреден разтвор

Доказана е химическа и физическа стабилност на разреждения лекарствен продукт в периода на използване, както следва:

- защитен от светлина в инфузионен сак от полиетилен или поливинилхлорид до 6 дни в хладилник (2 °C до 8 °C) или до 24 часа при 25 °C;
- изложен на светлина в набор за инфузия от полиетилен или поливинилхлорид до един час, при 25 °C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага след разреждане. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да бъдат повече от 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C до 8 °C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от безцветно стъкло тип I, затворени със сива ламинирана запушалка от бутилова гума или с черна хлоробутилова запушалка, покрита с алуминиева отчупваща се обкатка с жълто капаче за флакон с 2 ml (50 mg винфлунин) или розово капаче за флакон с 4 ml (100 mg винфлунин) или оранжево капаче за флакон с 10 ml (250 mg винфлунин) концентрат за инфузионен разтвор.

Видове опаковки от 1 и 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки за приготвяне и прилагане.

Винфлунин е цитотоксичен противораков лекарствен продукт и както при другите потенциално токсични съединения трябва да се подхожда с повишено внимание при работа с Javlor.

Процедурата за правилна работа и изхвърляне на противораковите лекарствени продукти трябва да бъде взета под внимание. Всички процедури за прехвърляне изискват стриктно придържане към асептичните техники, за предпочитане в безопасен ламинарен бокс с вертикален поток. Javlor инфузионен разтвор трябва да се приготвя и прилага само от персонал, подходящо обучен за работа с цитотоксични агенти. Бременни жени от персонала не трябва да работят с Javlor. Препоръчва се използването на ръкавици, очила и защитно облекло.

Ако разтворът попадне върху кожата, тя трябва да се измие незабавно и старателно със сапун и вода. При контакт с лигавица, тя трябва да бъде старателно промита с вода.

Разреждане на концентрата

Обемът Javlor (концентрат), съответстващ на изчислената доза винфлунин, трябва да бъде смесен в сак от 100 mlml с 9 mg/mlml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%). Може да се използва и 50 mg/mlml инфузионен разтвор на глюкоза (5%). Разреденият разтвор трябва да бъде защитен от светлина до прилагането му (вж. точка 6.3).

Начин на приложение

Javlor е САМО за интравенозно приложение.

Javlor е за еднократна употреба.

След разреждане на Javlor концентрат, инфузионният разтвор се прилага, както следва:

- Трябва да се осигури венозен достъп за 500 ml 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид в сак или 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза в голяма вена, за предпочитане в горната част на предмишницата или в централен венозен път. Трябва да се избягват вените на гърба на китката и тези в близост до ставите.
- Интравенозната инфузия трябва да се започне с половината от обема на 500 ml 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид в сак или 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза, т.е. 250 ml като свободно преминаващ поток за промиване на вената.
- Javlor инфузионен разтвор трябва да се включи в страничния инжекционен вход, най-близо до сака с 500 ml за по-нататъшно разреждане на Javlor по време на въвеждането.
- Javlor инфузионен разтвор трябва да се приложи като инфузия в продължение на 20 минути.

- Трябва да се проверява често за екстравазация и предпазните мерки трябва да продължават през цялото време на инфузията.
- След приключване на инфузията с, останалите 250 ml 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%), или 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%) в сака, трябва да се влеят със скорост 300 ml/h. За да се промие вената, въвеждането на Javlor инфузионен разтвор винаги трябва да бъде последвано от най-малко равен обем 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%) или на 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%).

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични лекарствени продукти.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/550/001-012

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 септември 2009
Дата на последно подновяване: 16 май 2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ЗА ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Франция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал.7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Javlor 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
винфлунин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един ml концентрат съдържа 25 mg винфлунин (под формата на дитартарат).

Флакон от 2 ml съдържа 50 mg винфлунин (под формата на дитартарат).

Флакон от 4 ml съдържа 100 mg винфлунин (под формата на дитартарат).

Флакон от 10 ml съдържа 250 mg винфлунин (под формата на дитартарат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Вода за инжекции като помощно вещество.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон от 2 ml

10 флакона от 2 ml

1 флакон от 4 ml

10 флакона от 4 ml

1 флакон от 10 ml

10 флакона от 10 ml

50 mg/2 ml

100 mg/4 ml

250 mg/10 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

САМО за интравенозно приложение, след разреждане.

Други начини на приложение водят до смърт.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен: да се работи с повишено внимание

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Прочетете листовката за срока на годност на разредения продукт.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.



Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/09/550/001 (кутия с 1 флакон от 2 ml със сива запушалка)
EU/1/09/550/002 (кутия с 10 флакона от 2 ml със сива запушалка)
EU/1/09/550/003 (кутия с 1 флакон от 4 ml със сива запушалка)
EU/1/09/550/004 (кутия с 10 флакона от 4 ml със сива запушалка)
EU/1/09/550/005 (кутия с 1 флакон от 10 ml със сива запушалка)
EU/1/09/550/006 (кутия с 10 флакона от 10 ml със сива запушалка)
EU/1/09/550/007 (кутия с 1 флакон от 2 ml с черна запушалка)
EU/1/09/550/008 (кутия с 10 флакона от 2 ml с черна запушалка)
EU/1/09/550/009 (кутия с 1 флакон от 4 ml с черна запушалка)
EU/1/09/550/010 (кутия с 10 флакона от 4 ml с черна запушалка)
EU/1/09/550/011 (кутия с 1 флакон от 10 ml с черна запушалка)
EU/1/09/550/012 (кутия с 10 флакона от 10 ml с черна запушалка)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Javlor 25 mg/ml стерилен концентрат
винфлунин
САМО за i.v. приложение, след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Вижте листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

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

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Javlor 25 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор винфлунин (vinflunine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, .неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Javlor и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Javlor
3. Как да използвате Javlor
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Javlor
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Javlor и за какво се използва

Javlor съдържа активното вещество винфлунин, което принадлежи към групата на противораковите лекарства, наречени винка алкалоиди. Тези лекарства оказват влияние върху растежа на раковите клетки като спират деленето на клетките, което води до клетъчна смърт (цитотоксичност).

Javlor се използва за лечение на авансирал или метастазирал рак на пикочния мехур и на пикочните пътища, когато предишно лечение с лекарства, съдържащи платина е било неуспешно.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Javlor

Не приемайте Javlor

- ако сте алергични към активното вещество (винфлунин) или към други винка алкалоиди (винбластин, винкрестин, виндесин, винорубин),
- ако сте имали (през последните 2 седмици) или сега имате тежка инфекция,
- ако имате твърде ниски нива на белите кръвни клетки и/или на тромбоцитите,
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Трябва да кажете на Вашия лекар:

- ако имате проблеми с черния дроб, бъбреците или сърцето,
- ако усетите някакви неврологични симптоми, които може да са признак на синдром на задна обратора енцефалопатия: оток на мозъка, обикновено с временни ефекти като главоболие, промяна на психичното състояние, която може да доведе до обърканост и кома, припадъци, промени в зрението, високо кръвно налягане, гадене и повръщане, тъй като може да се наложи да спрете приема на това лекарство,

- ако усетите симптоми на хипонатриемия (ниски нива на натрий в кръвта) или синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон, като например главоболие, умора, гърчове или кома. Поради това се препоръчва постоянно проследяване на серумните нива на натрий по време на лечението с Javlor.
- ако приемате други лекарства, посочени в "Други лекарства и Javlor" по-долу,
- ако имате запек или ако сте лекувани с лекарствени продукти против болка (опиати), или ако имате рак на стомаха, или ако сте претърпели предишна коремна операция. Запекът е много честа нежелана реакция при лечение с Javlor. За предотвратяване на запек, може да Ви бъдат дадени слабители средства.
- ако искате да имате дете (вижте важните препоръки за мъже и жени в "Бременност, кърмене и фертилитет" по-долу).

Преди и по време на Вашето лечение кръвната Ви картина ще бъде проследявана редовно, тъй като ниският брой на кръвните клетки е много честа нежелана реакция при лечение с Javlor. Интратекалното приложение на Javlor може да причини смърт. Javlor не трябва да Ви се прилага интратекално (в гръбначния стълб).

Деца и юноши

Javlor не е предназначен за употреба при деца и юноши.

Други лекарства и Javlor

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства, съдържащи някое от следните активни вещества:

- кетоназол и итраконазол, използвани за лечение на гъбична инфекция,
- опиоиди, използвани за лечение на болка,
- ритонавир, използван за лечение на ХИВ инфекция,
- доксорубицин, пегилиран липозомен доксорубицин, паклитаксел и доцетаксел, използван за лечение на някои видове рак,
- рифампицин, използван за лечение на туберкулоза или менингит,
- билков препарат, съдържащ жълт кантарион, използван за лечение на лека до умерена депресия.

Или ако приемате лекарства, за които е известно, че причиняват промени в електрокардиограмата (ЕКГ), особено лекарства, за които е известно, че причиняват удължаване на QT интервала.

Javlor с храна и напитки

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако пиете сок от грейпфрут, тъй като той може да увеличи ефекта на Javlor.

Трябва да пиете също вода и да приемате храни с високо съдържание на фибри.

Бременност и кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди употребата на това лекарство.

Ако сте жена или мъж с репродуктивен потенциал, трябва да използвате адекватен и ефективен метод за контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца, ако сте мъж, или 7 месеца, ако сте жена, след последната доза Javlor.

Бременност

Не трябва да използвате Javlor ако сте бременна, освен ако е абсолютно наложително.

Ако забременеете по време на лечението, трябва да сте информирана относно риска за все още нероденото дете и да бъдете проследявана внимателно.

Кърмене

Не трябва да кърмите по време на лечение с Javlor.

Фертилитет

Ако искате да станете баща, потърсете съвет от Вашия лекар. Може да потърсите консултация за съхранение на сперма, преди започване на терапията поради възможността от необратимо безплодие в резултат от лечението с винфлунин.

Шофиране и работа с машини

Javlor може да причини нежелани реакции като умора, замайване, световъртеж, нарушение на зрението и припадък. Не шофирайте и не използвайте машини без да получите съвет от Вашия лекар.

3. Как да използвате Javlor

Дозировка

Препоръчителната доза при възрастни пациенти е 320 mg/m² телесна повърхност (това се изчислява от лекаря, според теглото и височината Ви). Лечението ще се повтаря на всеки 3 седмици.

Не е необходимо адаптиране на дозата според възрастта при пациенти под 75 години. Вашият лекар ще коригира дозата Ви, ако сте на 75 или повече години.

Вашият лекар също ще коригира началната доза на Javlor, на базата на физическото Ви състояние, както и в определени случаи:

- ако сте имали предишно облъчване на таза,
- ако имате умерени или тежки бъбречни проблеми,
- ако имате чернодробни проблеми.

По време на лечението Вашият лекар може да намали дозата Javlor, да забави или прекъсне лечението, ако получите определени нежелани реакции.

Как се прилага Javlor

Javlor ТРЯБВА да се прилага САМО интравенозно.

Javlor ще Ви бъде прилаган от медицински специалист (с опит в употребата на противоракови лекарства в специализирани лечебни заведения) под формата на интравенозна инфузия (капково вливане във вената Ви) с продължителност 20 минути.

Javlor е концентрат, който трябва да се разрежда преди прилагане.

Ако Ви бъде приложена повече от необходимата доза Javlor

Това лекарство ще Ви бъде прилагано от Вашия лекар или медицинска сестра. В случай че Ви бъде приложено твърде много (предозиране), Вашият лекар ще Ви провери за нежелани реакции.

Ако сте пропуснали да използвате Javlor

Много е важно да не пропускате доза от това лекарство. Ако пропуснете назначен час, **обадете се незабавно на Вашия лекар**, за да пренасрочите часа си.

Ако сте спрели употребата на Javlor

Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете лечението си. Ако искате да спрете преждевременно лечението, ще трябва да обсъдите с Вашия лекар другите налични възможности за лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Информирайте Вашия лекар веднага, ако получите някои от следните сериозни нежелани реакции, докато се лекувате с Javlor:

- повишена температура и/или втрисане, които могат да бъдат признаци на инфекция,
- гръдна болка, която може да бъде признак на сърдечна недостатъчност,
- запек, който не се повлиява от лечение с лаксативи,
- неврологични симптоми, които може да бъдат признаци на синдром на задна обратима енцефалопатия: оток на мозъка, обикновено с временни ефекти, като главоболие, промяна на психичното състояние, която може да доведе до обърканост и кома, припадъци, промени в зрението, високо кръвно налягане, гадене и повръщане (вижте точка 2 „предупреждения и предпазни мерки“).

Другите нежелани реакции може да включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- коремна болка, гадене, повръщане;
- запек, диария;
- възпаление на лигавицата на устата (стоматит);
- умора (астения), мускулни болки (миалгия);
- липса на чувство за допир поради увреда на нерв (периферна сетивна невропатия);
- намаление на телото, намаляване на апетита;
- косопад (алопеция);
- реакция на мястото на инжектиране (болка, зачервяване, подуване);
- треска;
- ниски нива на белите кръвни клетки, червените кръвни клетки и/или тромбоцитите (наблюдавани при кръвен тест);
- ниски нива на натрий в кръвта (хипонатриемия), наблюдавани при кръвен тест.

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекции (неутропенична инфекция, фебрилна неутропения, инфекции (вирусни, бактериални, гъбични)) със симптоми като висока температура и влошаване на общото здравословно състояние
- тръпки, прекомерно изпотяване (хиперхидроза), болка
- алергия (свръхчувствителност), обезводняване, главоболие, кожен обрив, сърбеж (пруритус), уртикария
- парализа на червата (илеус), храносмилателни проблеми (диспепсия), трудности при преглъщане (дисфагия), нарушения, засягащи устната кухина (болка в устата, в езика и зъбобол), промяна на вкуса
- мускулна слабост, болки в челюстта, болки в крайниците, болки в гърба, болки в ставите, мускулни болки, болки в костите, болка в ушите
- замайване, безсъние, моментна загуба на съзнание (припадък)
- затруднения при движения на тялото поради увреда на нерв (невропатия) и болка в нерв (невралгия)
- ускорено биене на сърцето (тахикардия), повишено кръвно налягане, понижено кръвно налягане, венозна тромбоза
- затруднения в дишането (диспнея), кашлица, подуване (оток), болка в гърдите
- подуване на вашите ръце, длани, ходила, глезени, крака или други части от вашето тяло (оток);
- възпаление на вените (флебит) и образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове (венозна тромбоза).

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- инфекция на кръвта с ниски нива на белите кръвни клетки (неутропеничен сепсис)
- нарушения на зрението
- суха кожа, зачервяване на кожата (еритем)
- увреда на нерв, причиняваща нарушения на свиването на мускулите (периферна моторна невропатия)
- възпаление на хранопровода (езофагит), болка при преглъщане (одинофагия), болки в гърлото (фароланрингеална болка), нарушения на венците
- повишаване на телото
- проблеми с пикочната система, това може да е признак на невъзможност на бъбреците Ви да работят правилно (бъбречна недостатъчност)
- звънене или бръмчене в ушите (тинитус)
- повишаване на чернодробните ензими (трансаминази), наблюдавани при кръвен тест;
- Синдром на нарушена секреция на антидиуретичен хормон, състояние, което води до понижаване нивата на натрий в кръвта;
- туморна болка
- световъртеж (вертиго)
- сърдечен удар (инфаркт на миокарда), намалено кръвоснабдяване на сърцето (миокардна исхемия)
- затруднено дишане, което може да е симптом на състояние, известно като остър респираторен дистрес синдром, и може да бъде тежко и животозастрашаващо екстравазация (когато лекарство, което обикновено се инжектира във вена, изтече или случайно се инжектира в тъканта около вената, където може да причини сериозно увреждане).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Javlor

Съхранявайте на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху флакона и картонената опаковка след „Годен до”.

Много малко вероятно е да бъдете помолени да съхранявате това лекарство сами. Условието за съхранение са описани подробно в раздела, предназначен за медицински или здравни специалисти.

Неотворени флакони

Да се съхранява в хладилник (2 °C-8 °C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Разреден разтвор

Разреденият разтвор трябва да се използва веднага.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или с битовите отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не са необходими. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Javlor

- Активното вещество е винфлунин. Всеки ml от концентрата съдържа 25 mg винфлунин (под формата на дитартарат).
Един 2 ml флакон съдържа 50 mg винфлунин (под формата на дитартарат).
Един 4 ml флакон съдържа 100 mg винфлунин (под формата на дитартарат).
Един 10 ml флакон съдържа 250 mg винфлунин (под формата на дитартарат).
- Другата съставка е вода за инжекции.

Как изглежда Javlor и какво съдържа опаковката

Javlor е бистър, безцветен до бледожълт разтвор. Той се предлага в безцветни стъклени флакони, затворени с гумена запушалка, покрита с алуминиева отчупваща се обкатка с жълто капаче за флакон с 2 ml, розово капаче за флакон с 4 ml или оранжево капаче за флакон с 10 ml концентрат.

Всяка опаковка съдържа 1 или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

Производител

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Франция

Тази листовка последно е преразгледана на

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

Общи условия за подготовка и прилагане.

Винфлунин е цитотоксичен противораков лекарствен продукт и както при другите потенциално токсични съединения трябва да се подхожда внимателно при работа с Javlor. Процедурата за правилно боравене и изхвърляне на противораковите лекарствени продукти трябва да бъде взета под внимание. Всички процедури за прехвърляне изискват стриктно придържане към асептичните техники, за предпочитане в камина с вертикален ламинарен поток, за безопасност. Javlor инфузионен разтвор трябва да бъде подготвян и прилаган единствено от персонал, подходящо обучен за работа с цитотоксични средства. Бременни жени от персонала не трябва да работят с Javlor. Препоръчва се използването на ръкавици, очила и защитно облекло. Ако разтворът попадне в контакт с кожата, тя трябва да бъде измита незабавно и старателно със сапун и вода. При контакт с лигавицата, тя трябва да бъде старателно промита с вода

Разреждане на концентрата

Обемът на Javlor (концентрат), съответстващ на изчислената доза винфлунин трябва да бъде смесен в 100 ml сак с 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%). Може да бъде използван и 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%). Разреденият разтвор трябва да бъде защитен от светлина до прилагането му (вж. точка 6.3).

Начин на приложение

Javlor е САМО за интравенозно приложение.

Javlor е за еднократна употреба.

След разреждане на Javlor концентрат инфузионният разтвор се прилага, както следва:

- Трябва да се осигури венозен достъп за 500 ml 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид в сак или 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза в голяма вена за предпочитане в горната част на предмишницата или в централен венозен път.
- Трябва да се избягват вените на гърба на китката и тези в близост до ставите.
- Интравенозната инфузия трябва да започне с половината от обема на 500 ml 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор на натриев хлорид в сак, или 50 mg/ml (5%) инфузионен разтвор на глюкоза т.е. 250 ml, като свободно преминаващ поток за промиване на вената.
- Javlor инфузионен разтвор трябва да се включи в страничния инжекционен вход, най-близо до сака от 500 ml за по-нататъшно разреждане на Javlor по време на въвеждането.
- Javlor инфузионен разтвор трябва да се инфузира в продължение на 20 минути.
- Трябва да се проверява често за екстравазация и предпазните мерки трябва да продължават през цялото време на инфузията.
- След приключване на инфузията, останалите 250 ml 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%) или 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%) от сака, трябва да се влеят със скорост 300 ml/час. За да се промие вената, въвеждането на Javlor инфузионен разтвор винаги трябва да бъде последвано от най-малко равен обем 9 mg/ml инфузионен разтвор на натриев хлорид (0,9%), или на 50 mg/ml инфузионен разтвор на глюкоза (5%).

Изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за цитотоксични лекарствени продукти.

Условия за съхранение:

Неотворени флакони:

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Разреден разтвор:

Доказана е химическа и физическа стабилност на разредения лекарствен продукт в периода на използване, както следва:

- защитени от светлина в инфузионен сак от полиетилен или поливинилхлорид до 6 дни в хладилник (2 °C – 8 °C) или до 24 часа при 25 °C
- изложени на светлина в набор за инфузия от полиетилен или поливинилхлорид до един час, при 25 °C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага след разреждане. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не би трябвало да бъдат повече от 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.