

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Javlor 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje vinflunin 25 mg (ve formě vinflunin-ditartarátu).

Injekční lahvička 2 ml obsahuje vinflunin 50 mg (ve formě vinflunin-ditartarátu).

Injekční lahvička 4 ml obsahuje vinflunin 100 mg (ve formě vinflunin-ditartarátu).

Injekční lahvička 10 ml obsahuje vinflunin 250 mg (ve formě vinflunin-ditartarátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Javlor je určen v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nebo metastazujícím karcinomem přechodného epitelu močového ústrojí po selhání předchozí léčby obsahující platinu.

Účinnost a bezpečnost vinfluninu nebyly studovány u pacientů s výkonnostním stavem PS $\geq$ 2.

4.2 Dávkování a způsob podání

Za zahájení léčby vinfluninem by měl zodpovídat lékař s příslušnou kvalifikací pro podávání protinádorové chemoterapie a léčba je omezena na oddělení specializovaná pro podávání cytotoxické chemoterapie.

Před každým cyklem je nutno kontrolovat kompletní krevní obraz a sledovat absolutní počet neutrofilů (absolute neutrophil count – ANC), počet trombocytů a hladinu hemoglobinu, neboť neutropenie, trombocytopenie a anémie jsou častými nežádoucími účinky léčby vinfluninem.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku je 320 mg/m² vinfluninu ve formě dvacetiminutové intravenózní infuze, podávané každé 3 týdny.

Při stavu výkonnosti na stupni 1 PS (= performance status) podle WHO/ECOG nebo při stavu výkonnosti na stupni 0 PS a předchozí radioterapii v oblasti pánve by měla být léčba zahájena dávkou 280 mg/m². Nedojde-li v průběhu prvního cyklu k projevům hematologické toxicity, které by si vyžádaly oddálení léčby či snížení dávky, bude dávka v následujících cyklech zvýšena na 320 mg/m² podávaných každé 3 týdny.

Doporučené současně podávané léky

Kvůli prevenci zácpy se doporučuje od 1. do 5. nebo 7. dne chemoterapie vinfluninem podávat projímadla a dodržovat dietní opatření, včetně perorálního příjmu tekutin (viz bod 4.4).

Odložení dávky nebo ukončení podávání kvůli toxicitě

Tabulka 1: Odložení dávky v následných cyklech kvůli toxicitě

Toxicita	1. den podávání hodnocené léčby
Neutropenie (ANC <1 000/mm ³) nebo Trombocytopenie (trombocyty <100 000/mm ³)	- Odložení dávky do zotavení z toxicity (ANC ≥ 1 000/mm ³ a trombocyty ≥ 100 000/mm ³) a úprava dávky, pokud je třeba (viz tabulka 2) - Ukončení podávání, pokud během 2 týdnů nedojde ke zotavení z toxicity
Orgánová toxicita: středního či závažného stupně nebo život ohrožující	- Odložení do úplného zotavení z toxicity nebo do zlepšení na lehký stupeň toxicity či do výchozího stavu a úprava dávky, pokud je třeba (viz tabulka 2) - Ukončení podávání, pokud během 2 týdnů nedojde ke zotavení z toxicity
Srdeční ischemie u pacientů s anamnézou prodělaného infarktu myokardu či anginy pectoris	- Přerušování podávání

Úprava dávky kvůli toxicitě

Tabulka 2: Úprava dávkování kvůli toxicitě

Toxicita	Úprava dávky				
	Vinflunin – úvodní dávka 320 mg/m ²			Vinflunin – úvodní dávka 280 mg/m ²	
(NCI CTC v 2.0)*	První příhoda	2. následná příhoda	3. následná příhoda	První příhoda	2. následná příhoda
Neutropenie 4. stupně (ANC < 500/mm ³) po dobu > 7 dní Febrilní neutropenie (ANC < 1000/mm ³ a horečka ≥ 38,5 °C) Mukositida nebo zácpa 2. stupně po dobu ≥ 5 dní nebo 3. či vyššího stupně trvající jakoukoliv dobu ¹ Jakákoliv jiná toxicita 3. či vyššího stupně (závažná či život ohrožující) (kromě nauzey a zvracení 3. stupně ²)	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Definitivní ukončení léčby	250 mg/m ²	Definitivní ukončení léčby

*Verze 2.0 Obecných kritérií toxicity podle amerického Národního ústavu pro výzkum rakoviny = National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria Version 2.0 (NCI-CTC v 2.0)

¹ Zácpa 2. stupně podle NCI CTC je definována jako vyžadující projímadla, zácpa 3. stupně jako zácpa vyžadující manuální vybavení nebo klyzma, zácpa 4. stupně jako obstrukce nebo toxické megakolon. Mukositida 2. stupně je definována jako „středně těžká“, 3. stupně jako „těžká“ a 4. stupně jako „život ohrožující“.

² Nauzea 3. stupně podle NCI CTC je definována jako žádný významný přísun per os, vyžadující intravenózně tekutiny. Zvracení 3. stupně je definováno jako ≥ 6 epizod během 24 hodin navzdory preventivní léčbě; nebo jako potřeba intravenózních tekutin.

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce jater

Ve fázi I farmakokinetické studie tolerance u pacientů s poruchou funkce jater byl proveden test (viz bod 5.2). Farmakokinetika vinfluninu se u těchto pacientů nemění, nicméně na základě změn biologických parametrů jater po podání vinfluninu (gamma-glutamyl transferáza -GMT, aminotransferázy, bilirubin), se doporučuje dávkování upravit následovně:

- Žádná úprava dávky není nutná u pacientů:

- s protrombinovým časem $>70\%$ normální hodnoty a alespoň s jedním z následujících kritérií: $[ULN \text{ (horní hranice normálních hodnot)} < \text{bilirubin} \leq 1,5 \times ULN \text{ a/nebo } 1,5 \times ULN < \text{aminotransferázy} \leq 2,5 \times ULN \text{ a/nebo } ULN < GMT \leq 5 \times ULN]$.

- s aminotransferázami $\leq 2,5 \times ULN$ ($< 5 \times ULN$ pouze v případě jaterních metastáz).

- Doporučuje se podávat dávku vinfluninu 250 mg/m² jednou za 3 týdny u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (stupně A dle Childa a Pugh) nebo u pacientů s protrombinovým časem $\geq 60\%$ normální hodnoty a hladinou bilirubinu $\geq 1,5 \times ULN$ a $\leq 3 \times ULN$ a splňujících alespoň jedno z následujících kritérií:

[aminotransferázy nad horní hranicí normální hodnoty a/nebo hladina gamaglutamyl transferázy (GMT) přesahující pětinasobek horní hranice normálních hodnot].

- Doporučuje se podávat dávku vinfluninu 200 mg/m² jednou za 3 týdny u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (stupně B dle Childa a Pugh) nebo u pacientů s protrombinovým časem $\geq 50\%$ normální hodnoty a hladinou bilirubinu vyšší, než je trojnásobek horní hranice normálních hodnot a aminotransferázami nad horní hranicí normálních hodnot a hladinou gamaglutamyl transferázy (GMT) nad horní hranicí normálních hodnot.

Vinflunin nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater stupně C dle Childa a Pugh ani u pacientů s protrombinovým časem $< 50\%$ normální hodnoty nebo s hladinou bilirubinu vyšší než je pětinasobek horní hranice normálních hodnot nebo s izolovaným zvýšením hladin aminotransferáz nad 2,5 násobek horní hranice normálních hodnot ($\geq 5 \times ULN$ pouze v případě jaterních metastáz) nebo s hladinou gamaglutamyl transferázy (GMT) přesahující patnáctinasobek horní hranice normálních hodnot, u těchto pacientů proto nelze dát žádné doporučení k dávkování.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Do klinických hodnocení byli zařazeni pacienti s clearance kreatininu > 60 ml/min, léčení doporučenou dávkou přípravku.

Doporučená dávka pro pacienty se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($40 \text{ ml/min} \leq \text{clearance kreatininu} \leq 60 \text{ ml/min}$) činí 280 mg/m², podávaných každé tři týdny.

Doporučená dávka pro pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin ($20 \text{ ml/min} \leq \text{clearance kreatininu} \leq 40 \text{ ml/min}$) činí 250 mg/m², podávaných každé tři týdny (viz bod 5.2).

V dalších cyklech má být dávkování upraveno kvůli toxicitě tak, jak je uvedeno níže v tabulce 3.

Starší pacienti (≥ 75 let)

U pacientů mladších 75 let není doporučeno zvláštní dávkování s ohledem na věk (viz bod 5.2).

U pacientů ve věku minimálně 75 let se navrhuje následující úprava dávkování:

- u pacientů ve věku minimálně 75 let a mladších 80 let je podávána dávka vinfluninu 280 mg/m² každé tři týdny.

- u pacientů ve věku 80 let a více je podávána dávka vinfluninu 250 mg/m² každé tři týdny.

Při dalších cyklech má být dávkování upraveno kvůli toxicitě tak, jak je uvedeno dále, v tabulce 3:

Tabulka 3: Úprava dávkování kvůli toxicitě u pacientů s poruchou ledvin a u starších pacientů

Toxicita (NCI CTC v 2.0)*	Úprava dávkování			
	Úvodní dávka vinfluninu 280 mg/m ²		Úvodní dávka vinfluninu 250 mg/m ²	
	První příhoda	2. následná příhoda	První příhoda	2. následná příhoda
Neutropenie 4. stupně (ANC < 500/mm ³) po dobu > 7 dní	250 mg/m ²	Definitivní ukončení léčby	225 mg/m ²	Definitivní ukončení léčby
Febrilní neutropenie (ANC < 1 000/mm ³ a horečka ≥ 38,5 °C)				
Mukositida nebo zácpa 2. stupně po dobu ≥ 5 dní nebo 3. či vyššího stupně trvající jakoukoliv dobu ¹				
Jakákoliv jiná toxicita 3. či vyššího stupně (závažná nebo život ohrožující) (kromě nauzey a zvracení 3. stupně ²)				

*Verze 2.0 Obecných kritérií toxicity podle amerického Národního ústavu pro výzkum rakoviny = National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria Version 2.0 (NCI-CTC v 2.0)

¹ Zácpa 2. stupně podle NCI CTC je definována jako vyžadující projímadla, zácpa 3. stupně jako zácpa vyžadující manuální vybavení nebo klyzma, zácpa 4. stupně jako obstrukce nebo toxické megakolon. Mukositida 2. stupně je definována jako „středně těžká“, 3. stupně jako „těžká“ a 4. stupně jako „život ohrožující“.

² Nauzea 3. stupně podle NCI CTC je definována jako žádný významný přísun *per os*, vyžadující intravenózně tekutiny. Zvracení 3. stupně je definováno jako ≥ 6 epizod během 24 hodin navzdory preventivní léčbě; nebo jako potřeba intravenózních tekutin.

Pediatrická populace

Neexistuje žádné relevantní použití u pediatrické populace.

Způsob podání

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Javlor musí být před podáním naředěn. Javlor je určen výhradně k jednorázovému použití.

Návod k naředění léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

Javlor se MUSÍ podávat POUZE intravenózně. Javlor se musí podávat intravenózní infuzí po dobu 20 minut a NESMÍ být podán jako rychlý intravenózní bolus.

Vinflunin lze podávat buď periferní žilní kanylou, nebo centrálním žilním katétre. Při podání vinfluninu do periferní žíly může dojít k podráždění žíly (viz bod 4.4). V případě výskytu sklerotických žil, lymfedému nebo předchozích vpichů do stejné žíly lze preferovat podání do centrálního žilního katétru. Aby nedošlo k extravazaci, je důležité se před zahájením infuze ujistit, zda je kanyla zavedena spolehlivě do žíly.

Po podání naředěného přípravku Javlor by měl vždy následovat proplach žíly přinejmenším stejným objemem fyziologického roztoku (0,9% roztok chloridu sodného) nebo 5% (50 mg/ml) infuzním roztokem glukózy.

Bližší pokyny pro podání viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na jiné druhy vinka-alkaloidů.

Právě probíhající či nedávno prodělaná (během posledních 2 týdnů) závažná infekce.

Vstupní hodnota ANC < 1 500/mm³ pro první aplikaci, vstupní hodnota ANC < 1 000/mm³ pro následné aplikace (viz bod 4.4).

Počet trombocytů < 100 000/mm³ (viz bod 4.4).

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita

Častými nežádoucími účinky vinfluninu jsou neutropenie, leukopenie, anémie a trombocytopenie. Kvůli hodnotě ANC, počtu trombocytů a hladině hemoglobinu má každému podání infuze vinfluninu předcházet řádné vyšetření krevního obrazu (viz bod 4.3).

Zahájení podávání vinfluninu je kontraindikováno u subjektů se vstupní hodnotou ANC < 1500/mm³ nebo trombocytů < 100 000/mm³. Při následných aplikacích je vinflunin kontraindikován u subjektů se vstupní hodnotou ANC < 1 000/mm³ nebo trombocytů < 100 000/mm³.

Doporučená dávka přípravku má být snížena u pacientů s hematologickou toxicitou (viz bod 4.2.).

Gastrointestinální poruchy

U 15,3 % léčených pacientů došlo k zácpě 3. nebo vyššího stupně. Zácpa 3. stupně podle NCI CTC je definována jako zácpa vyžadující manuální vybavení nebo klyzma, zácpa 4. stupně je obstrukce nebo toxické megakolon. Tato zácpa je reverzibilní a lze ji předcházet zvláštními dietními opatřeními, např. dostatečným perorálním příjmem tekutin a vlákniny, a podáváním projímadel, např. stimulačních projímadel nebo látek změkčujících stolici od 1. do 5. nebo 7. dne léčebného cyklu. Pacienti s vysokým rizikem zácpy (současná léčba opiáty, karcinomy pobřišnice, rezistence v břišní dutině, stavy po rozsáhlých břišních operacích) mají od 1. do 7. dne užívat osmotické projímadlo, podávané jednou denně vždy ráno před snídaní.

V případě výskytu zácpy 2. stupně, definované jako zácpa vyžadující projímadla, trvající 5 dní nebo déle, nebo zácpy 3. a vyššího stupně bez ohledu na délku trvání obtíží, je třeba upravit dávku vinfluninu (viz bod 4.2.).

Dávku přípravku je nutné upravit také při projevech gastrointestinální toxicity 3. a vyššího stupně (vyjma zvracení a nauzey) nebo mukositivity (2. stupně po dobu 5 dní nebo déle, nebo 3. a vyššího stupně trvající jakoukoliv dobu). 2. stupeň je definován jako „středně těžký“, 3. stupeň jako „těžký“ a 4. stupeň jako „život ohrožující“ (viz tabulka 2 v bodě 4.2.).

Srdeční poruchy:

Po podání vinfluninu bylo pozorováno několik prodloužení QT intervalu. Tento účinek může vést ke zvýšenému riziku komorových arytmií, *přestože* žádné komorové arytmie nebyly v souvislosti s podáváním vinfluninu pozorovány. Přesto však má být vinflunin podáván se zvýšenou opatrností pacientům s rizikem srdečních arytmií. (např. s městnavým srdečním selháním, prodloužením intervalu QT v anamnéze nebo hypokalemií) (viz bod 4.8). **Souběžné užívání dvou** nebo více léků prodlužujících interval QT/QTc se nedoporučuje (viz bod. 4.5).

Zvláštní pozornost je třeba věnovat při léčbě vinfluninem těm pacientům, kteří v minulosti prodělali infarkt či ischemii myokardu nebo trpí anginou pectoris (viz bod 4.8). U pacientů se mohou vyskytnout srdeční příhody ischemického původu, zejména pokud již trpí srdečním onemocněním. Pacienti léčení přípravkem Javlor proto mají být kvůli riziku srdečních příhod pod přísným lékařským dohledem. U pacientů, kteří mají v anamnéze srdeční chorobu, je třeba dodržovat zvýšenou opatrnost a pravidelně hodnotit poměr riziko versus přínos léčby. V případě vzniku srdeční ischemie je u pacienta nutno zvážit ukončení léčby přípravkem Javlor.

Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

Po podání vinfluninu byly pozorovány případy PRES.

Typickými klinickými příznaky jsou v různém stupni: neurologické (bolest hlavy, zmatenost,

křeče, poruchy zraku), systémové (hypertenze) a gastrointestinální (nauzea, zvracení).

Radiologické známky zahrnují abnormality bílé hmoty v zadních částech mozku. Krevní tlak má být kontrolován u pacientů, u kterých vyskytují příznaky PRES. Pro potvrzení diagnózy je doporučen snímek mozku.

Po vysazení léčby klinické a radiologické známky obvykle vymizely bez následků.

Vysazení vinfluninu má být zváženo u pacientů, u kterých se vyvinou neurologické známky PRES (viz bod 4.8).

Hyponatremie

Závažná hyponatremie, včetně případů způsobených syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), byla pozorována při užití vinfluninu (viz bod 4.8). Proto je doporučeno pravidelné sledování hladin sodíku v séru během léčby vinfluninem.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je třeba upravit doporučovanou dávku (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je třeba upravit doporučovanou dávku (viz bod 4.2).

Starší pacienti (≥ 75 let)

U pacientů ve věku 75 let a více má být doporučovaná dávka snížena (viz bod 4.2).

Interakce

Při léčbě vinfluninem nemají být současně užívány silné inhibitory nebo silné induktory CYP3A4 (viz bod 4.5).

Podání

Intratekální podání přípravku Javlor může mít fatální následky.

Infuzní podání vinfluninu do periferní žíly může způsobit podráždění žíly 1. stupně (22 % pacientů, 14,1 % cyklů), 2. stupně (11,0 % pacientů, 6,8 % cyklů) nebo 3. stupně (0,8 % pacientů, 0,2 % cyklů).

Všechny případy rychle ustoupily bez nutnosti ukončení léčby. Při léčbě je třeba dodržovat pokyny pro podávání uvedené v bodě 6.6.

Antikoncepce

Muži a ženy ve fertilním věku musí během léčby a až 4, resp. 7 měsíců po posledním podání vinfluninu používat účinnou metodu antikoncepce (viz bod 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie *in vitro* ukázaly, že vinflunin neindukuje aktivitu CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4 a nemá ani inhibiční účinky na CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4.

Studie *in vitro* také ukázaly, že vinflunin je podobně jako ostatní vinka-alkaloidy – substrátem Pgp, ale s nižší afinitou. Riziko klinicky významných interakcí by proto mělo být nepravděpodobné.

Při podávání vinfluninu v kombinaci s cisplatinou, karboplatinou, kapecitabinem nebo gemcitabinem nebyly pozorovány žádné farmakokinetické interakce.

U pacientů, kteří dostávali vinflunin v kombinaci s doxorubicinem, nebyla pozorována žádná farmakokinetická interakce. Vzhledem na zvýšené riziko hematologické toxicity je však potřebná opatrnost při používání této kombinace.

Fáze I klinického hodnocení, posuzující vliv léčby ketokonazolem (silný inhibitor CYP3A4) na farmakokinetiku vinfluninu, ukázala, že současné podávání ketokonazolu (400 mg perorálně jednou denně po dobu 8 dní) vedlo k 30% (resp. 50%) zvýšení expozice vinfluninu resp. jeho metabolitu 4-O-deacetyl vinfluninu (DVFL) v krvi.

Při léčbě vinfluninem je proto třeba se vyhybat konkomitantnímu užívání silných inhibitorů CYP3A4 (jako je např. ritonavir, ketokonazol, itraconazol a grapefruitová šťáva) nebo induktorů CYP3A4 (jako je např. rifampicin nebo třezalka tečkovaná – *Hypericum perforatum*), neboť mohou zvyšovat nebo snižovat koncentraci vinfluninu a DVFL (viz bod 4.4 a 5.2).

Vinflunin se nemá podávat současně s jinými léčivými přípravky prodlužujícími interval QT/QTc (viz bod 4.4).

Byla pozorována farmakokinetická interakce mezi vinfluninem a pegylovaným/liposomálním doxorubicinem, která měla za následek 15% až 30% vzestup expozice vinfluninu a dvojnásobný až trojnásobný pokles AUC doxorubicinu, zatímco v případě doxorubicinolu nebyly koncentrace metabolitu ovlivněny. Podle *in vitro* studie mohou být tyto změny důsledkem adsorpce vinfluninu na liposomech a modifikované distribuce obou látek v krvi. Při podávání kombinace tohoto druhu léčiv je proto třeba postupovat se zvýšenou opatrností.

In vitro studie naznačila možnost potenciální interakce (mírná inhibice metabolismu vinfluninu) s paklitaxelem a docetaxelem (substráty CYP3). Žádné specifické klinické studie podávání vinfluninu v kombinaci s těmito látkami nebyly dosud provedeny.

Současné podávání opioidů může zvyšovat riziko zácpy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem ke genotoxickému potenciálu vinfluninu (viz bod 5.3), mají muži i ženy používat vhodnou a účinnou antikoncepci během léčby a muži až 4 měsíce po ukončení léčby a ženy 7 měsíců po ukončení léčby.

Těhotenství

Údaje o podávání vinfluninu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly embryotoxicitu a teratogenicitu (viz bod 5.3). Na základě výsledků studií na zvířatech a farmakologického působení představuje používání tohoto přípravku potenciální riziko pro embryonální a fetální vývoj nenarozeného dítěte.

Vinflunin proto nemá být podáván během těhotenství, pokud to není naprosto nezbytně nutné. Jestliže v průběhu léčby pacientka otěhotní, má být informována o riziku této léčby pro nenarozené dítě a průběh těhotenství musí být pečlivě monitorován. Je třeba zvážit i genetické poradenství. Genetické konzilium se doporučuje také pacientům, kteří si přejí dítě po ukončení léčby.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a 7 měsíců po ní používat účinnou antikoncepci.

Kojení

Není známo, zda se vinflunin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vzhledem k případným značně škodlivým účinkům na dítě je kojení v průběhu léčby vinfluninem kontraindikováno (viz bod 4.3).

Fertilita

Vzhledem k možnosti vzniku ireverzibilní infertility na podkladě léčby vinfluninem je vhodné konzultovat možnost uložení spermatu do spermatobanky.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Při používání Javloru však byly hlášeny následující nežádoucí účinky: únava, závrať, vertigo, poruchy vidění a synkopa (viz bod 4.8). Pacienty je třeba poučit, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje bez porady se zdravotnickým pracovníkem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby vinfluninem, které byly hlášeny v průběhu dvou klinických hodnocení ve fázi II a jednoho ve fázi III u pacientů s karcinomem přechodného epitelu močového ústrojí (urotelu), byly hematologické poruchy (zejména neutropenie a anémie), gastrointestinální poruchy (především zácpa, nechutenství, nauzea, stomatitida/mukositida, zvracení, bolesti břicha, průjem), z celkových poruch pak např. tělesná slabost/únava (450 pacientů léčených vinfluninem).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou dále uvedeny podle třídy orgánových systémů, frekvence a stupně závažnosti (NCI CTC, verze 2.0: National Cancer Institute, Common Toxicity criteria = Obecná kritéria toxicity podle amerického Národního ústavu pro výzkum rakoviny). Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány dle následujících ustálených kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (nelze odhadnout z dostupných údajů). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky léků, pozorované u pacientů s karcinomem přechodného epitelu močového ústrojí (urotelu), léčených vinfluninem

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky	Nejhorší NCI stupeň na pacienta (%)	
			Všechny stupně	Stupeň 3–4
Infekce a infestace	Časté	Neutropenická infekce	2,4	2,4
		Infekce (virové, bakteriální, mykotické)	7,6	3,6
	Méně časté	Neutropenická seps	0,2	0,2
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené	Méně často	Nádorová bolest	0,2	0,2
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie	79,6	54,6
		Leukopenie	84,5	45,2
		Anemie	92,8	17,3
		Trombocytopenie	53,5	4,9
	Časté	Febrilní neutropenie	6,7	6,7
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivita	1,3	0,2
Endokrinní poruchy	Méně časté	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) ^a	0,4 ^b	0,4 ^b
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hyponatremie	39,8	11,7
		Snížení chuti k jídlu	34,2	2,7
	Časté	Dehydratace	4,4	2,0
Psychiatrické poruchy	Časté	Nespavost	5,1	0,2
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Periferní senzorická neuropatie	11,3	0,9
	Časté	Synkopa	1,1	1,1
		Bolest hlavy	6,2	0,7
		Závratě	5,3	0,4
		Neuralgie	4,4	0,4

		Dysgeuzie	3,3	0
		Neuropatie	1,3	0
	Méně časté	Periferní motorická neuropatie	0,4	0
	Vzácné	Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie ^a	0,03 ^b	0,03 ^b
Oční poruchy	Méně časté	Porucha vidění	0,4	0
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Bolest uší	1,1	0
	Méně časté	Závratě	0,9	0,4
		Tinitus	0,9	0
Srdeční poruchy	Časté	Tachykardie	1,8	0,2
	Méně časté	Ischemie myokardu	0,7	0,7
		Infarkt myokardu	0,2	0,2
Cévní poruchy	Časté	Hypertenze	3,1	1,6
		Žilní trombóza ^c	3,6	0,4
		Zánět žil	2,4	0
		Hypotenze	1,1	0,2
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté	Dušnost	4,2	0,4
		Kašel	2,2	0
	Méně časté	Syndrom akutní respirační tísně	0,2	0,2
		Faryngolaryngeální bolest	0,9	0
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Zácpa	54,9	15,1
		Bolest břicha	21,6	4,7
		Zvracení	27,3	2,9
		Nauzea	40,9	2,9
		Stomatitida	27,1	2,7
		Průjem	12,9	0,9
	Časté	Ileus	2,7	2,2
		Dysfagie	2,0	0,4
		Poruchy dutiny ústní	4,0	0,2
		Dyspepsie	5,1	0,2
	Méně časté	Odynofagie	0,4	0,2
		Žaludeční poruchy	0,8	0
		Esofagitida	0,4	0,2
		Poruchy dásní	0,7	0
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Alopecie	28,9	NA
	Časté	Vyrážka	1,8	0
		Kopřivka	1,1	0
		Pruritus	1,1	0
		Hyperhidróza	1,1	0
	Méně časté	Suchost kůže	0,9	0
		Zarudnutí	0,4	0
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Myalgie	16,7	3,1
	Časté	Svalová slabost	1,8	0,7
		Artralgie	7,1	0,4
		Bolest zad	4,9	0,4
		Bolest čelisti	5,6	0,0
		Bolest končetin	2,4	0

		Bolest kostí	2,9	0
		Bolest svalové a kosterní soustavy	2,7	0,2
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Selhání ledvin	0,2	0,2
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Astenie/únava	55,3	15,8
		Reakce v místě vpichu	26,4	0,4
		Pyrexie	11,7	0,4
	Časté	Bolest na hrudi	4,7	0,9
		Zimnice	2,2	0,2
		Bolest	3,1	0,2
		Otok	1,1	0
	Méně časté	Extravazace	0,7	0
Vyšetření	Velmi časté	Pokles tělesné hmotnosti	24,0	0,4
	Méně časté	Zvýšení aminotransferáz	0,4	0
		Vzrůst tělesné hmotnosti	0,2	0

^anežádoucí reakce hlášené z poregistrační zkušenosti

^bfrekvence vypočtena na základě klinických studií non-TCCU

^czahrnuje: flebitidu (2,4 %), hlubokou žilní trombózu (0,4 %), povrchovou flebitidu (0,2 %), tromboflebitidu (0,2 %) a povrchovou tromboflebitidu (0,2 %)

Nežádoucí účinky u všech indikací

Níže jsou uvedené nežádoucí účinky, které se vyskytují u pacientů s karcinomem z přechodných buněk urotelu a u pacientů s jiným onemocněním, než je tato indikace a potencionálně závažná nebo nežádoucí reakce, která patří účinkem do třídy vinka alkaloidů, jsou uvedeny níže:

Poruchy krve a lymfatického systému

Neutropenie 3./4. stupně byla pozorována u 43,8 % pacientů. Těžká anémie a trombocytopenie byly méně časté (8,8 a 3,1 %). Febrilní neutropenie, definovaná jako ANC < 1 000/mm³ a horečka ≥ 38,5 °C neznámého původu bez klinicky mikrobiologicky dokumentované infekce (NCI CTC, verze 2.0: National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria = Obecná kritéria toxicity podle amerického Národního ústavu pro výzkum rakoviny), byla pozorována u 5,2 % pacientů. Infekce doprovázená neutropenií 3./4. stupně byla pozorována u 2,8 % pacientů. Celkem 8 pacientů (0,6%) zemřelo na infekci, která vznikla jako komplikace během neutropenie.

Gastrointestinální poruchy

Zácpa je společným, skupinovým nežádoucím účinkem (tzv. „class effect“ = účinek všech léků dané třídy) vinka-alkaloidů: 11,8 % pacientů mělo během léčby vinfluninem těžkou zácpu. Ileus stupně 3/4, uváděný u 1,9 % pacientů, byl reverzibilní, jestliže byl léčen. Zácpa se léčí příslušným způsobem (viz bod 4.4.).

Poruchy nervového systému

Senzorická periferní neuropatie je společným nežádoucím účinkem vinka-alkaloidů. 3. stupeň této poruchy byl zjištěn u 0,6 % pacientů. V průběhu klinických hodnocení u všech pacientů ustoupila. Byly hlášeny vzácné případy syndromu zadní reverzibilní encefalopatie (viz bod 4.4.).

Srdeční a cévní poruchy

Účinky na srdce jsou známým společným nežádoucím účinkem vinka-alkaloidů. Infarkt nebo ischémii myokardu prodělalo 0,5 % pacientů, většina z nich trpěla preexistujícím kardiovaskulárním

onemocněním nebo rizikovými faktory. Jeden pacient zemřel po infarktu myokardu a jeden následkem kardiopulmonální zástavy. Po podání vinfluninu bylo pozorováno několik prodloužení intervalu QT.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Dyspnoe se objevila u 3,2 % pacientů, vzácně však byla závažná (stupeň 3/4: 1,2 %). U jednoho pacienta, léčeného vinfluninem pro jiné než indikované onemocnění, byl hlášen bronchospasmus.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Hlavním toxickým účinkem předávkování vinfluninu je útlum kostní dřeně spojený s rizikem vzniku těžké infekce.

Pro předávkování vinfluninem není známo žádné antidotum. V případě předávkování má být pacient hospitalizován na specializovaném oddělení a jeho základní životní funkce mají být pečlivě monitorovány. V úvahu připadají i další příslušná léčebná opatření, jako např. podání krevní transfuze, antibiotik a růstových faktorů.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, vinka alkaloidy a analoga, ATC kód: L01CA05

Mechanismus účinku

Vinflunin se váže na tubulin na vazebných místech vinka-receptorů nebo do jejich těsné blízkosti a inhibuje jeho polymerizaci na mikrotubuly, což vede k supresi „treadmillingu“, poruše dynamiky mikrotubulů, zástavě mitózy a apoptóze. *In vivo* vykazuje vinflunin signifikantní protinádorovou aktivitu proti širokému spektru lidských xenotransplantátů u myší ve smyslu jak prodloužení doby přežití, tak i inhibice nádorového růstu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Použití přípravku Javlor pro léčbu pokročilého nebo metastazujícího karcinomu přechodného epitelu močového ústrojí jako léčebného prostředku druhé linie (po selhání předchozí léčby chemoterapeutickým režimem s platinou) je podloženo jedním klinickým hodnocením ve fázi III a dvěma klinickými hodnoceními ve fázi II.

Ve dvou multicentrických, otevřených (open-label) klinických hodnoceních ve fázi II s jedním léčebným ramenem bylo vinfluninem léčeno celkem 202 pacientů.

Ve fázi III multicentrického, otevřeného (open-label) a kontrolovaného klinického hodnocení bylo pro léčbu vinfluninem + BSC (best supportive care = nejlepší podpůrná léčba) randomizováno 253 pacientů, do léčebného ramene BSC pak 117 pacientů.

Medián celkové doby přežití byla 6,9 měsíců (vinflunin + BSC) oproti 4,6 měsícům (BSC), rozdíl však nebyl statisticky významný; poměr rizika 0,88 (95% CI 0,69, 1,12). Statisticky významný účinek byl však pozorován u přežívání bez progresu. Medián PFS byl 3,0 měsíců (vinflunin + BCS) oproti 1,5 měsíce (BCS) ($p=1,0012$).

Kromě toho pre-specifická analýza více proměnných uskutečněná na populaci se záměrem léčit (ITT) prokázala, že vinflunin měl statisticky významný léčebný účinek ($p=0,036$) na celkové přežívání, jestliže se do úvahy vzaly prognostické faktory (PS, viscerální postižení, alkalické fosfatázy,

hemoglobin, ozařování oblasti pánve); poměr rizika 0,77 (95% CI 0,61, 0,98). Statisticky významný rozdíl v celkovém přežívání ($p=0,040$) byl současně pozorován u vhodné populace (ze které bylo vyloučených 13 pacientů s klinicky významnými přestupky již na počátku, kteří nebyli vhodní pro léčbu); POMĚR RIZIKA 0,78 (95% CI 0,61,0,99). Tato byla považována za nejdůležitější populaci pro analýzu účinnosti, protože nejlépe vyjadřovala populaci určenou k léčbě.

Účinnost se prokázala u obou pacientů s předcházejícím použitím cisplatiny nebo bez ní.

U vhodné populace ukázaly analýzy podskupiny podle předcházejícího použití cisplatiny oproti BSC na celkové přežívání (OS) HR (95% CI) = [0,64 (0,40 – 1,03); $p=0,0821$] při chybějícím předcházejícím použití cisplatiny a HR (95% CI) = [0,80 (0,60-1,06); $p=0,1263$] při předcházejícím použití cisplatiny. Po úpravě na prognostické faktory analýzy OS v podskupinách pacientů bez předcházejícího použití cisplatiny bylo prokázáno HR (95% CI) = [0,53 (0,32- 0,88); $p=0,0143$] a předcházejícím použitím cisplatiny HR (95% CI) = [0,70 (0,53-0,94); $p=0,0174$]. V analýzách podskupiny s předcházejícím použitím cisplatiny oproti BSC pro přežívání bez progresu PFS) byly výsledky: HR (95% CI) = [0,55 (0,34-0,89); $p=0,0129$] bez předcházejícího použití cisplatiny a HR (95% CI) = [0,64 (0,48-0,85); $p=0,0040$] s předcházejícím použitím cisplatiny. Po úpravě na prognostické faktory analýzy PFS v podskupinách pacientů bez předcházejícího použití cisplatiny prokázali HR (95% CI) = [0,51 (0,31-0,86); $p=0,0111$] a s předcházejícím použitím cisplatiny HR (95% CI) = [0,63 (0,48-0,84); $p=0,0016$].

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií léčby karcinomu močového a močového měchýře a léčby karcinomu prsu přípravkem Javlor u všech podskupin pediatrické populace (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika vinfluninu u pacientů s karcinomem je lineární v rozmezí podávaných dávek (od 30 mg/m² do 400 mg/m²). Expozice vinfluninem v krvi (AUC) signifikantně korelovala se závažností leukopenie, neutropenie a únavy.

Distribuce

Vinflunin se střední měrou váže na bílkoviny lidské plazmy ($67,2 \pm 1,1\%$), s poměrem mezi koncentrací v plazmě a plné krvi $0,80 \pm 0,12$. Vazba na bílkoviny zahrnuje zejména vazbu na lipoproteiny s vysokou hustotou a na sérový albumin a je nenasytitelná v rozmezí koncentrací vinfluninu, které jsou u pacientů pozorovány. Vazba na alfa-1 kyselý glykoprotein a trombocyty je zanedbatelná ($< 5\%$).

Terminální distribuční objem je veliký, 2422 ± 676 litrů (okolo 35 l/kg), což naznačuje rozsáhlou distribuci do tkání.

Biotransformace

Všechny identifikované metabolity vznikají působením izoenzymu cytochromu CYP3A4, vyjma 4-O-deacetylvinfluninu (DVFL) – jediného aktivního metabolitu a hlavního metabolitu v krvi, který vzniká působením mnohočetných esteráz.

Eliminace

Vinflunin je eliminován po multiexponenciálním rozpadu koncentrace s terminálním poločasem ($t_{1/2}$) téměř 40 hod. DVFL vzniká pomalu a je eliminován pomaleji než vinflunin ($t_{1/2}$ přibližně 120 h).

Vinflunin a jeho metabolity se vylučují stolicí (2/3) a močí (1/3). V souboru 372 pacientů, podrobeném populační farmakokinetické analýze (656 farmakokinetických profilů), byla celková krevní clearance 40 l/hod s nízkou inter- a intraindividuální variabilitou (25 % a 8 %, vyjádřeno jako koeficient variace).

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce jater

U 25 pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater nebyla pozorována žádná změna farmakokinetiky vinfluninu a DVFL v porovnání s pacienty s normální funkcí jater, což bylo dále potvrzeno populační analýzou farmakokinetiky (absence vztahu mezi clearance vinfluninu a biologickými markery

poškození jater). U pacientů s poruchou funkce jater 2. nebo 3. stupně se však doporučuje dávku přípravku upravit (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

U 2 skupin pacientů s poruchou funkce ledvin se uskutečnila farmakokinetická studie fáze I klasifikovaná podle vypočítaných hodnot clearance kreatininu (CrCl): skupina 1 (n= 13 pacientů) se středně těžkou poruchou funkce ($40 \text{ ml/min} \leq \text{clearance kreatininu} \leq 60 \text{ ml/min}$) a skupina 2 (n= 20 pacientů) s těžkou poruchou funkce ($20 \text{ ml/min} \leq \text{clearance kreatininu} < 40 \text{ ml/min}$). Farmakokinetické výsledky této studie ukázaly snížení clearance vinfluninu při snížené clearance CrCl. Tento závěr byl dále potvrzen analýzou farmakokinetiky populace (56 pacientů s clearance kreatininu mezi 20 ml/min a 60 ml/min), která prokázala, že clearance kreatininu ovlivňuje clearance vinfluninu (Cockcroftův-Gaultův vzorec). U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin se doporučuje upravit dávku přípravku (viz bod 4.2).

Starší pacienti (≥ 75 let)

Ve farmakokinetické studii fáze I byla zkoumána farmakokinetika vinfluninu u starších pacientů (n=46). Dávkování vinfluninu bylo upraveno podle 3 věkových skupin, jak je uvedeno níže v tabulce:

Věk (roky)	Počet pacientů	Vinflunin (mg/m ²)
[70 – 75]	17	320
[75 – 80]	15	280
≥ 80	14	250

Clearance vinfluninu byla u pacientů nad 80 let výrazně nižší v porovnání s kontrolní skupinou pacientů mladších 70 let. Farmakokinetika VFL nebyla upravena u pacientů mezi 70 a 75 lety a 75 a 80 lety.

Na základě PK a údajů o bezpečnosti se u skupin starších pacientů doporučuje snížení dávky - věk od 75 do 80 let a nad 80 let. V dalších cyklech by dávka měla být upravena v případě toxicity (viz bod 4.2).

Ostatní

Pohlaví ani výkonnostní stav (skóre ECOG) neměly podle populační farmakokinetické analýzy vliv na clearanci vinfluninu, která je přímo úměrná ploše povrchu těla.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie distribuce s použitím zobrazovacích technik po podání radioaktivního vinfluninu u potkanů ukázala, že hladiny této látky v plicích, ledvinách, játrech, slinných a endokrinních žlázách a gastrointestinálním ústrojí vzrostly rychleji než v krvi.

Předklinické údaje odhalily středně těžkou až těžkou neutropenii a mírnou anemii u všech testovaných živočišných druhů, známky toxického poškození jater u psů a potkanů (projevující se zvýšením hladin jaterních aminotransferáz, závislým na dávce, a nekrózou jater/hepatocelulárními změnami při podávání vysokých dávek).

Tyto toxické účinky byly závislé na dávce a plně či částečně reverzibilní po 1 měsíci rekonvalescence. U zvířat vinflunin nezpůsobil periferní neuropatii.

Vinflunin měl klastogenní účinky (způsobuje zlomy chromozomů) *in vivo* v testu tvorby mikrojader (micronucleus test) u potkanů, stejně jako mutagenní a klastogenní účinky při vyšetření myších lymfomů (mouse lymphoma assay) – bez metabolické aktivace.

Kancerogenní potenciál vinfluninu nebyl studován.

Ve studiích reprodukční toxicity vykazoval vinflunin embryotální a teratogenní účinky u králíků a teratogenní účinky u potkanů. Během studie prenatálního a postnatálního vývoje u potkanů způsobil vinflunin u dvou samic malformace dělohy a pochvy, měl nepříznivý vliv na páření a/nebo na implantaci vajíček a výrazně snižoval počet plodů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána:

- u roztoku chráněného před světlem – v infuzním vaku z polyethylenu nebo polyvinylchloridu maximálně 6 dní v chladničce (2 °C – 8 °C), nebo maximálně 24 hodin při 25 °C
- u roztoku vystaveného světlu – v infuzním setu z polyethylenu nebo polyvinylchloridu při 25 °C maximálně 1 hodinu.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doby delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvé injekční lahvičky ze skla třídy I, uzavřené šedou laminovanou butylovou pryžovou zátkou anebo černou chlorobutylovou zátkou pokrytou hliníkovým odtrhovacím uzávěrem (flip-off) se žlutým krytem na 2ml (50 mg vinfluninu) injekční lahvičce, nebo s růžovým krytem na 4ml (100 mg vinfluninu) injekční lahvičce nebo s oranžovým krytem na 10ml (250 mg vinfluninu) injekční lahvičce koncentráту infuzního roztoku.

Velikost balení: 1 a 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření pro přípravu a podávání

Vinflunin je cytotoxická látka s protinádorovým účinkem. S přípravkem Javlor je proto nutné, podobně jako s jinými potenciálně toxickými látkami, zacházet se zvýšenou opatrností.

Zacházení s protinádorovými léčivými přípravky a jejich likvidace mají probíhat podle stanoveného protokolu. Jakékoliv jejich přemístění musí probíhat za přísně aseptických podmínek, pokud možno s využitím boxu (digestoře) s vertikálním laminárním prouděním. Infuzní roztok přípravku Javlor mají

připravovat a aplikovat pouze kvalifikovaní zdravotničtí pracovníci, náležitě školení v zacházení s cytotoxickými přípravky. Těhotné ženy nemají s přípravkem Javlor pracovat. Doporučuje se používat rukavice, ochranné brýle a ochranný oděv.

Přijde-li přípravek do kontaktu s kůží, je třeba ji ihned důkladně omýt vodou a mýdlem. Přijde-li do kontaktu se sliznicí, je třeba sliznici důkladně opláchnout vodou.

Ředění koncentrátu

Příslušné množství přípravku Javlor (koncentrátu), odpovídající vypočtené dávce vinfluninu, smíchejte se 100 ml 0,9% (9 mg/ml) infuzního roztoku chloridu sodného v infuzním vaku. Je možné použít také 5% infuzní roztok glukózy (50 mg/ml). Naředěný roztok má být až do podání chráněn před světlem (viz bod 6.3.)

Způsob podání

Přípravek je určen POUZE k intravenóznímu podání.

Javlor je určen výlučně k jednorázovému podání.

Infuzní roztok, naředěný z koncentrátu přípravku Javlor, se podává následujícím způsobem:

- Zajistěte žilní přístup pro vak obsahující 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% infuzního roztoku glukózy (50 mg/ml) do velké žíly přednostně v horní části předloktí nebo použijte centrální žilní přístup. Nepoužívejte žíly na hřbetu ruky a v blízkosti kloubů.
- Intravenózní infuzi zahajte nejprve podáním poloviny vaku s 500 ml fyziologického infuzního roztoku (0,9% roztok chloridu sodného) nebo 5% infuzním roztokem glukózy (50 mg/ml), tj. 250 ml, žílu propláchněte libovolnou rychlostí.
- Připojte infuzní roztok přípravku Javlor k postrannímu portu co nejbližší k 500 ml vaku, aby během podávání docházelo k dalšímu naředění přípravku Javlor.
- Javlor ve formě infuzního roztoku aplikujte během 20 minut.
- Opakovaně kontrolujte průchodnost kanyly nebo katétru a v průběhu infuze dodržujte všechna opatření k zabránění extravazace.
- Po ukončení infuze nechte vykapat zbylých 250 ml fyziologického infuzního roztoku (0,9% roztok chloridu sodného) nebo 5% infuzního roztoku glukózy (50 mg/ml) z infuzního vaku rychlostí 300 ml/hod. K propláchnutí žíly po podání infuzního roztoku přípravku Javlor je třeba vždy použít nejméně stejné množství fyziologického infuzního roztoku (0,9% roztok chloridu sodného) nebo 5% infuzního roztoku glukózy (50 mg/ml).

Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytostatika.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/09/550/001-012

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. září 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 16. května 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou dostupné na internetové stránce Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Francie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABIČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Javlor 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
vinflunin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml koncentrátu obsahuje vinflunin 25 mg (ve formě ditartarátu).

Jedna 2ml injekční lahvička obsahuje vinflunin 50 mg (ve formě ditartarátu).

Jedna 4ml injekční lahvička obsahuje vinflunin 100 mg (ve formě ditartarátu).

Jedna 10ml injekční lahvička obsahuje vinflunin 250 mg (ve formě ditartarátu).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Voda pro injekci jako pomocná látka

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička 2 ml

10 injekčních lahviček 2 ml

1 injekční lahvička 4 ml

10 injekčních lahviček 4 ml

1 injekční lahvička 10 ml

10 injekčních lahviček 10 ml

50 mg/2ml

100 mg/4 ml

250 mg/10 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

POUZE k intravenóznímu podání, po naředění.

Jiná cesta podání přípravku může mít fatální následky.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka: Manipulaci provádějte s opatrností

8. POUŽITELNOST

EXP:

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku naleznete v příbalové informaci

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.



Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/09/550/001 (krabička s 1 injekční lahvičkou 2 ml se šedou zátkou)
EU/1/09/550/002 (krabička s 10 injekčními lahvičkami 2 ml se šedou zátkou)
EU/1/09/550/003 (krabička s 1 injekční lahvičkou 4 ml se šedou zátkou)
EU/1/09/550/004 (krabička s 10 injekčními lahvičkami 4ml se šedou zátkou)
EU/1/09/550/005 (krabička s 1 injekční lahvičkou 10 ml se šedou zátkou)
EU/1/09/550/006 (krabička s 10 injekčními lahvičkami 10 ml se šedou zátkou)
EU/1/09/550/007 (krabička s 1 injekční lahvičkou 2 ml s černou zátkou)
EU/1/09/550/008 (krabička s 10 injekčními lahvičkami 2 ml s černou zátkou)
EU/1/09/550/009 (krabička s 1 injekční lahvičkou 4 ml s černou zátkou)
EU/1/09/550/010 (krabička s 10 injekčními lahvičkami 4 ml s černou zátkou)
EU/1/09/550/011 (krabička s 1 injekční lahvičkou 10 ml s černou zátkou)
EU/1/09/550/012 (krabička s 10 injekčními lahvičkami 10 ml s černou zátkou)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC: {číslo}

SN: {číslo}

NN: {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Javlor 25 mg/ml sterilní koncentrát
vinflunin
POUZE k i.v. podání, po naředění

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Viz příbalová informace

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

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

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Javlor 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok vinflunin

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoliv další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Javlor a k čemu se používá?
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Javlor používat?
3. Jak se přípravek Javlor používá?
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Javlor uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Javlor a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku Javlor je vinflunin, který patří do skupiny protinádorových léků, které se nazývají vinka-alkaloidy. Tyto léky působí na růst nádorových buněk tím, že zastavují jejich dělení, což vede ke smrti buňky (tzv. cytotoxicita).

Přípravek Javlor se používá k léčbě pokročilého nebo metastazujícího karcinomu močového měchýře a močového ústrojí tehdy, jestliže selhala předchozí léčba přípravky obsahujícími platinu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Javlor používat

Nepoužívejte přípravek Javlor

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku (vinflunin) nebo na jiné vinka-alkaloidy (vinblastin, vinkristin, vindesin, vinorelbin),
- jestliže jste v nedávné době (během uplynulých dvou týdnů) prodělal(a) závažné infekční onemocnění nebo pokud právě nyní trpíte závažným infekčním onemocněním,
- jestliže máte málo bílých krvinek a/nebo krevních destiček,
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Informujte svého lékaře:

- jestliže máte obtíže s játry, ledvinami nebo se srdcem,
- jestliže jste měl(a) jakékoli neurologické příznaky, které mohou být známkou „syndromu reverzibilní posteriorní encefalopatie“: otok mozku s obvykle dočasnými účinky jako jsou bolest hlavy, změna duševního stavu, která může vést ke zmatenosti a kómatu, křeče, změny vidění, vysoký krevní tlak, pocit na zvracení a zvracení, protože může být nutné ukončit léčbu tímto přípravkem,

- jestliže se u Vás objeví příznaky nízké hladiny sodíku v krvi nebo „syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu“, jako jsou bolest hlavy, únava, záchvaty křečí nebo kóma. Během léčby přípravkem Javlor se doporučuje pravidelné sledování hladiny sodíku v séru.
- jestliže užíváte další léky, zmiňované v níže uvedeném bodě „Další léčivé přípravky a přípravek Javlor“,
- jestliže máte zácpu nebo jste léčen(a) léky proti bolesti (opioidy), nebo jestliže trpíte zhoubným nádorovým onemocněním (rakovinou) nitrobřišních orgánů, nebo jestliže jste v minulosti prodělal(a) operaci v oblasti břicha. Zácpa je velmi častým nežádoucím účinkem přípravku Javlor. Aby se předešlo zácpě, mohou Vám být podána projímadla.
- jestliže si přejete počít dítě (viz důležitá doporučení pro muže a ženy v bodě „Těhotenství, kojení a plodnost“ níže).

Bude nezbytné pravidelně kontrolovat Váš krevní obraz před a během léčby, neboť nízký počet krvinek je velmi častým nežádoucím účinkem přípravku Javlor.

Podání přípravku Javlor do míchy může vést k úmrtí. Přípravek Javlor se do míchy nesmí podávat.

Děti a dospívající

Javlor není určen k použití u dětí a dospívajících.

Další léčivé přípravky a přípravek Javlor

Informujte svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) nebo možná budete používat jakékoliv jiné léky.

Informujte svého lékaře zejména tehdy, užíváte-li léky obsahující jakoukoliv z těchto léčivých látek:

- ketokonazol a itraconazol, používané k léčbě mykotických (plísňových) infekcí,
- opioidy, používané k léčbě bolesti,
- ritonavir, používaný k léčbě infekce HIV,
- doxorubicin, pegylovaný lipozomální doxorubicin, paklitaxel a docetaxel používané k léčbě některých druhů zhoubných nádorů,
- rifampicin, používaný k léčbě tuberkulózy nebo meningitidy (zánětu mozkových blan),
- rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), používané k léčbě lehkých nebo středně závažných depresí.

Nebo jestliže užíváte léky, o kterých je známo, že vyvolávají změny elektrokardiogramu (EKG), zejména léky, o kterých je známo, že způsobují „prodloužení QT intervalu“.

Přípravek Javlor s jídlem a pitím

Informujte svého lékaře, pokud pijete grapefruitovou šťávu, protože to může zvýšit účinek přípravku Javlor.

Je třeba přijímat dostatečné množství tekutin a potravin s vysokým obsahem vlákniny.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Jestliže jste žena nebo muž v plodném věku, musíte používat vhodnou a účinnou metodu antikoncepce během léčby a ještě po dobu 4 měsíců, pokud jste muž, nebo 7 měsíců, pokud jste žena, po poslední dávce přípravku Javlor.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, nemáte být léčena přípravkem Javlor, pokud to není absolutně nezbytné.

Pokud během léčby otěhotníte, máte být informována o riziku pro nenarozené dítě a máte být pečlivě sledována.

Kojení

V průběhu léčby přípravkem Javlor nesmíte kojit.

Plodnost

Přejete-li si počít dítě, poraďte se se svým lékařem. Před zahájením léčby se můžete poradit ohledně uložení spermatu ve spermabance z důvodu možnosti nevratné neplodnosti v důsledku léčby vinfluninem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Javlor může způsobit nežádoucí účinky jako jsou únava, závratě, pocit točení, poruchy vidění a mdloby. Neříďte dopravní prostředky a neobsluhujte žádné stroje bez porady s lékařem.

3. Jak se přípravek Javlor používá

Dávka

Doporučená dávka přípravku Javlor pro dospělého pacienta je 320 mg/m² tělesného povrchu (vypočítá lékař podle Vaší tělesné hmotnosti a výšky). Léčba se opakuje každé 3 týdny.

U pacientů ve věku do 75 let není nutná úprava dávky v závislosti na věku. Pokud je Vám 75 let a více, lékař Vám dávku upraví.

Lékař upraví počáteční dávku přípravku Javlor na základě fyzické kondice a specifické situace:

- jestliže jste podstoupil(a) ozařování v oblasti pánve,
- jestliže trpíte středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin,
- jestliže trpíte onemocněním jater.

Váš lékař může během léčby dávku přípravku Javlor snížit, odložit ji nebo léčbu přerušit, pokud se u Vás vyskytnou určité nežádoucí účinky.

Jak se přípravek Javlor podává

Přípravek Javlor MUSÍ být podáván POUZE nitrožilně.

Přípravek Javlor má podávat zdravotnický pracovník (vyškolený v používání protinádorové léčby na specializovaném oddělení zdravotnického zařízení) intravenózní infuzí („kapačkou“) trvající 20 minut. Přípravek Javlor je koncentrát, který musí být před podáním naředěn.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Javlor, než máte dostat

Tento lék Vám podá lékař nebo zdravotní sestra. V případě, že Vám bude podáno příliš mnoho přípravku (předávkování), lékař zkontroluje, zda se u Vás neobjevily nežádoucí účinky.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Javlor

Je velmi důležité, abyste nevynechal(a) dávku tohoto přípravku. Pokud vynecháte dávku, ihned zavolejte svému lékaři a dohodněte si nový termín návštěvy.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Javlor

Lékař rozhodne, kdy máte léčbu ukončit. Pokud si přejete ukončit léčbu předčasně, budete muset se svým lékařem probrat další možnosti léčby, které máte k dispozici.

Jestliže máte jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví následující nežádoucí účinky při léčbě přípravkem Javlor:

- horečka a/nebo zimnice, které mohou známkou infekce,
- bolest na hrudi, která může být známkou srdečního záchvatu,
- zácpa, která nereaguje na léčbu projímadly,
- neurologické příznaky, které mohou být projevem „syndromu reverzibilní posteriorní encefalopatie“: otok mozku s obvykle dočasnými účinky jako jsou bolest hlavy, změna duševního stavu, která může vést ke zmatenosti a kómatu, křeče, změny vidění a vysoký krevní tlak, pocit na zvracení a zvracení (viz bod 2 “Upozornění a opatření”).

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- bolesti břicha, pocit na zvracení, zvracení
- zácpa, průjem
- zánět ústní sliznice
- únava, bolest svalů
- nedostatečné vnímání dotyku v důsledku poškození nervů
- pokles tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu
- vypadávání vlasů
- reakce v místě vpichu injekce (bolest, zarudnutí, otok)
- horečka
- nízké počty bílých krvinek, červených krvinek a/nebo krevních destiček (z výsledků krevního testu)
- nízké hladiny sodíku v krvi pozorované ve výsledcích vyšetření krve.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- infekce krve (infekce související s nedostatkem určitého typu bílých krvinek, infekce (virová, bakteriální, plísňová) s příznaky jako jsou vysoká horečka a zhoršení celkového zdravotního stavu
- zimnice, nadměrné pocení, bolest
- alergie (přecitlivělost), dehydratace, bolesti hlavy, kožní vyrážka, svědění, kopřivka
- ztráta hybnosti svalů střevní stěny (střevní neprůchodnost, trávicí obtíže, obtíže při polykání, onemocnění dutiny ústní (bolest v ústech, bolest jazyka, bolest zubů), změny chuti
- svalová slabost, bolest čelisti, bolest končetin, bolest zad, bolest kloubů, bolest svalů, bolest kostí, bolest ucha
- závratě, nespavost, přechodná ztráta vědomí (mdloby)
- potíže s tělesným pohybem v důsledku poškození nervů a bolest nervů
- rychlá srdeční akce, zvýšení krevního tlaku, snížení krevního tlaku
- dechové obtíže (dušnost), kašel, bolest na hrudi
- otok paží, rukou, chodidel, kotníků, nohou nebo dalších částí těla (edém)
- zánět žil (flebitida) a tvorba krevních sraženin v cévách (žilní trombóza)

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- infekce krve s nízkým počtem bílých krvinek (sepsa)
- poruchy zraku
- suchá kůže, zarudnutí kůže
- poškození nervů způsobující poruchu funkce svalů
- zánět jícnu, bolest při polykání, bolest v krku, poruchy dásní
- zvýšení tělesné hmotnosti
- močové problémy, které mohou být známkou nesprávné funkce ledvin (selhávání ledvin)
- zvonění nebo hučení v uších (ušní šelest)
- zvýšení hladin jaterních enzymů (aminotransferáz) ve výsledcích krevního testu
- „syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu“, což je stav, který způsobuje nízké hladiny sodíku v krvi
- nádorová bolest
- pocit točení (závrat)
- srdeční infarkt (infarkt myokardu), snížené prokrvení srdečního svalu (ischemie myokardu)

- obtíže s dýcháním, které mohou být příznakem stavu známého jako syndrom akutní respirační tísně a mohou být závažné a život ohrožující.
- prosáknutí nebo náhodné injekční podání roztoku mimo žílu, což může způsobit závažné poškození).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V***. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Javlor uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a krabičky za „EXP“.

Je velmi nepravděpodobné, že budete požádáni, abyste sami uchovávali tento léčivý přípravek. Podmínky uchovávání jsou podrobně uvedené v části určené pro lékaře anebo zdravotnické pracovníky.

Neotevřené injekční lahvičky:

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Naředěný roztok:

Naředěný roztok se má použít okamžitě.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Javlor obsahuje

- Léčivou látkou je vinflunin. Jeden ml koncentrátu obsahuje vinflunin 25 mg (ve formě ditartarátu).
Injekční lahvička 2 ml obsahuje vinflunin 50 mg (ve formě ditartarátu).
Injekční lahvička 4 ml obsahuje vinflunin 100 mg (ve formě ditartarátu).
Injekční lahvička 10 ml obsahuje vinflunin 250 mg (ve formě ditartarátu).
- Pomocnou látkou je voda pro injekci.

Jak přípravek Javlor vypadá a co obsahuje toto balení

Javlor je čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok. Je dodáván v injekčních lahvičkách z bezbarvého skla uzavřených pryžovou zátkou, pokrytou hliníkovým odtrhovacím víčkem (flip-off) se žlutým krytem na 2ml injekční lahvičce, s růžovým krytem na 4ml injekční lahvičce nebo s oranžovým krytem na 10ml injekční lahvičce s koncentrátem.

Balení obsahuje 1 nebo 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francie

Výrobce

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:
NÁVOD K POUŽITÍ

Obecná opatření pro přípravu a podávání

Vinflunin je cytotoxická látka s protinádorovým účinkem. S přípravkem Javlor je proto nutné, podobně jako s jinými potenciálně toxickými látkami, zacházet se zvýšenou opatrností. Zacházení s protinádorovými léčivými přípravky (cytostatiky) a jejich likvidace mají probíhat podle stanoveného protokolu. Jakékoliv jejich přemístění musí probíhat za přísně aseptických podmínek, pokud možno s využitím boxu (digestoře) s vertikálním laminárním prouděním. Infuzní roztok přípravku Javlor mají připravovat a aplikovat pouze kvalifikovaní zdravotničtí pracovníci, náležitě školení v zacházení s cytotoxickými přípravky. Těhotné ženy nemají s přípravkem Javlor pracovat. Doporučuje se používat rukavice, ochranné brýle a ochranný oděv.

Přijde-li přípravek do kontaktu s kůží, je třeba ji ihned důkladně omýt vodou a mýdlem. Přijde-li do kontaktu se sliznicí, je třeba sliznici důkladně opláchnout vodou.

Ředění koncentrátu

Příslušné množství přípravku Javlor (koncentrátu), odpovídající vypočtené dávce vinfluninu, smíchejte se 100 ml fyziologického infuzního roztoku (0,9% roztok chloridu sodného) v infuzním vaku. Je možné použít také 5% infuzní roztok glukózy (50 mg/ml). Naředěný roztok by měl být chráněn před světlem až do podání.

Způsob podání

Javlor je určen POUZE k intravenóznímu podání.

Javlor je určen pouze k jednorázovému použití.

Infuzní roztok, naředěný z koncentrátu přípravku Javlor, se podává následujícím způsobem:

- Zajistěte žilní přístup pro vak obsahující 500 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% infuzního roztoku glukózy (50 mg/ml) do velké žíly přednostně v horní části předloktí nebo použijte centrální žilní přístup. Nepoužívejte žíly na hřbetu ruky a v blízkosti kloubů.
- Intravenózní infuzi zahajte nejprve podáním poloviny vaku s 500 ml fyziologického infuzního roztoku (0,9% roztok chloridu sodného) nebo 5% infuzním roztokem glukózy (50 mg/ml), tj. 250 ml, žílu propláchněte libovolnou rychlostí.
- Připojte infuzní roztok přípravku Javlor k postrannímu portu co nejbližší k 500 ml vaku, aby během podávání docházelo k dalšímu naředění přípravku Javlor.
- Javlor ve formě infuzního roztoku aplikujte během 20 minut.
- Opakovaně kontrolujte průchodnost kanyly nebo katétru a v průběhu infuze dodržujte všechna opatření k zabránění extravazace.
- Po ukončení infuze nechte vykat zbylých 250 ml fyziologického infuzního roztoku (0,9% roztok chloridu sodného) nebo 5% infuzního roztoku glukózy (50 mg/ml) z infuzního vaku rychlostí 300 ml/hod. K propláchnutí žíly po podání infuzního roztoku přípravku Javlor je třeba vždy použít nejméně stejné množství fyziologického infuzního roztoku (0,9% roztok chloridu sodného) nebo 5% infuzního roztoku glukózy (50 mg/ml).

Likvidace

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytostatika.

Podmínky pro uchovávání:

Neotevřené injekční lahvičky

Přípravek uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Naředěný roztok

Chemická a fyzikální stabilita byla pro naředěný roztok prokázána následovně:

- u roztoku chráněného před světlem – v infuzním vaku z polyethylenu nebo polyvinylchloridu maximálně 6 dní v chladničce (2 °C – 8 °C), nebo maximálně 24 hodin při 25 °C
- u roztoku vystaveného světlu – v infuzním setu z polyethylenu nebo polyvinylchloridu při 25 °C maximálně 1 hodinu.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.