

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Javlor 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra konsentraattia sisältää vinfluniinia 25 mg (ditartraattina).

Yksi 2 millilitran injektiopullo sisältää 50 mg vinfluniinia (ditartraattina).

Yksi 4 millilitran injektiopullo sisältää 100 mg vinfluniinia (ditartraattina).

Yksi 10 millilitran injektiopullo sisältää 250 mg vinfluniinia (ditartraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Javlor on tarkoitettu käytettäväksi yksittäishoitona sellaisten aikuisten potilaiden hoitoon, joilla on levinyt tai metastaattinen transitionaalinen uroteelin solusyöpä ja joiden aiempi platinaa sisältävä hoito on epäonnistunut.

Vinfluniinin tehokkuutta ja turvallisuutta ei ole tutkittu potilailla, joilla on suorituskykyluokka  $\geq 2$ .

### 4.2 Annostus ja antotapa

Vinfluniinihoito on aloitettava syöpälääkitykseen perehtyneen lääkärin vastuulla ja annetaan yksiköissä, jotka ovat erikoistuneet sytotoksisen kemoterapian antamiseen.

Koska neutropenia, trombosytopenia ja anemia ovat yleisiä vinfluniinin haittavaikutuksia, absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC), verihiutaleiden määrä ja hemoglobiini on varmistettava ennen jokaista hoitajaksoa tarkistamalla suuri verenkkuva.

#### Annostus

Suosittelun annos on 320 mg/m<sup>2</sup> vinfluniinia 20 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona kolmen viikon välein.

Jos WHO-/ECOG-suorituskykyluokka (PS) on 1 tai PS on 0 ja potilas on saanut aiemmin lantion alueen sädehoitoa, hoito on aloitettava annoksella 280 mg/m<sup>2</sup>. Jos ensimmäisen hoitajakson aikana ei havaita hematologista toksisuutta, joka aiheuttaa hoidon viivästymistä tai annoksen pienentämisen tarvetta, annos nostetaan myöhempiä hoitajaksoja varten 320 mg/m<sup>2</sup>:aan kolmen viikon välein.

#### Suosittelun samanaikainen lääkitys

Ummetuksen ehkäisemiseksi suositellaan käytettäväksi laksatiiveja ja oikeanlaista ruokavaliota, suun kautta annettava nestehoito mukaan lukien, päivästä 1 päivään 5 tai 7 jokaisen vinfluniiniannoksen antamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Annoksen siirtäminen myöhemmäksi tai hoidon lopettaminen toksisuuden takia

**Taulukko 1. Annoksen siirtäminen seuraaviin hoitajaksoihin toksisuuden takia**

Toksisuus	Ensimmäisen päivän annos
Neutropenia (ANC < 1000 /mm <sup>3</sup> ) tai Trombosytopenia (verihiutaleet < 100000/mm <sup>3</sup> )	- Siirretään kunnes toipuminen on tapahtunut (ANC ≥ 1000/mm <sup>3</sup> ja verihiutaleet ≥ 100000/mm <sup>3</sup> ) ja muutetaan annosta tarpeen mukaan (katso taulukko 2) - Hoito lopetetaan jos toipumista ei ole tapahtunut 2 viikon kuluessa
Elintoksisuus: kohtalainen, vakava tai henkeä uhkaava	-Siirretään kunnes toksisuus on lievää tai sitä ei ole lainkaan, tai kunnes on saavutettu ennen hoitoa vallinnut tilanne ja annosta muutetaan tarpeen mukaan (katso taulukko 2) -Hoito lopetetaan jos toipumista ei ole tapahtunut 2 viikon kuluessa
Sydänlihaksen iskemia potilailla, joilla on jo ollut sydäninfarkti tai angina pectoris	- Hoidon lopettaminen

Annoksen muuttaminen toksisuuden takia

**Taulukko 2: Annoksen muuttaminen toksisuuden takia**

Toksisuus (NCI CTC v 2.0)*	Annoksen muuttaminen				
	Aloitusannos 320 mg/m <sup>2</sup> vinfluniinia			Aloitusannos 280 mg/m <sup>2</sup> vinfluniinia	
	Ensimmäinen tapahtuma	2.peräkkäinen tapahtuma	3.peräkkäinen tapahtuma	Ensimmäinen tapahtuma	2.peräkkäinen tapahtuma
Neutropenia-aste 4 (ANC < 500/mm <sup>3</sup> ) > 7 päivää	280 mg/m <sup>2</sup>	250 mg/m <sup>2</sup>	Ehdoton hoidon lopettaminen	250 mg/m <sup>2</sup>	Ehdoton hoidon lopettaminen
Kuumeinen neutropenia (ANC < 1000/mm <sup>3</sup> ja kuume ≥ 38,5 °C)					
Mukosiitti tai ummetusaste 2 ≥ 5 päivää tai aste ≥ 3 mikä tahansa kesto <sup>1</sup>					
Mikä tahansa muu toksisuus asteella ≥ 3 (vakava tai henkeä uhkaava) (paitsi asteen 3 oksentelu tai pahoinvointi <sup>2</sup> )					

\*National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria, versio 2.0(NCI-CTC v2.0)

<sup>1</sup> NCI CTC:n määritelmän mukaan asteen 2 ummetus on laksatiivia vaativa ummetus, aste 3 on käsin tai peräruiskeen avulla tapahtuvaa tyhjentämistä vaativa ummetus ja aste 4 onobstruktiivinen tai toksinen megakoolon. Asteen 2 mukosiitti on ”kohtalainen”, asteen 3 ”vakava” ja asteen 4 ”henkeä uhkaava” mukosiitti.

2NCI CTC:n määritelmän mukaan pahoinvointi on astetta 3 kun potilas ei voi ottaa juuri mitään suun kautta vaan tarvitaan laskimonsisäistä nesteytystä. Asteen 3 oksentelu on  $\geq 6$  oksennuskertaa 24 tunnin kuluessa esilääkityksestä huolimatta, tai laskimonsisäisen nesteytyksen vaativa oksentelu.

### Erityispotilasryhmät

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Potilailla, joiden maksan toimintaa mittaavissa kokeissa on muutoksia, on valmistunut farmakokineettinen ja vaiheen I siedettävyystutkimus (ks. kohta 5.2). Vinfluniinin farmakokinetiikka ei muuttunut näillä potilailla, kuitenkin maksan biologisissa parametreissa (gammaglutamyyli transferaasi [GGT], transaminaasi, bilirubiini) vinfluniinin antamisen jälkeen tapahtuvien muutosten perusteella annossuositukset ovat seuraavat:

- Annoksen sovittamista ei tarvita potilailla:
  - joilla protrombiiniaika on  $> 70$  % NV (normaaliarvo) ja joilla täytyy ainakin yksi seuraavista kriteereistä: [ULN (normaaliarvon yläraja)  $<$  bilirubiini  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  ja/tai  $1,5 \times \text{ULN} <$  transaminaasit  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$  ja/tai  $\text{ULN} <$  GGT  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ]
  - joilla transaminaasit ovat  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$  ( $< 5 \times \text{ULN}$  vain jos on maksametastaaseja).
- Vinfluniinin suositeltu annos on  $250 \text{ mg/m}^2$  kolmen viikon välein lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh luokka A) tai potilailla, joilla protrombiiniaika on  $\geq 60$  % NV ja  $1,5 \times \text{ULN} <$  bilirubiini  $\leq 3 \times \text{ULN}$ , ja joilla täytyy ainakin yksi seuraavista kriteereistä: [transaminaasit  $>$  ULN ja/tai GGT  $>$   $5 \times \text{ULN}$ ].
- Vinfluniinin suositeltu annos on  $200 \text{ mg/m}^2$  kolmen viikon välein kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child-Pugh luokka B) tai potilailla, joilla protrombiiniaika on  $\geq 50$  % NV ja bilirubiini on  $> 3 \times \text{ULN}$  ja transaminaasit  $>$  ULN ja GGT  $>$  ULN.

Vinfluniinin käytön vaikutuksia ei ole arvioitu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C) tai potilailla, joilla protrombiiniaika  $<$   $50$  % NV tai bilirubiini  $>$   $5 \times \text{ULN}$  tai transaminaasit  $>$   $2,5 \times \text{ULN}$  ( $\geq 5 \times \text{ULN}$  vain jos on maksametastaaseja) tai GGT  $>$   $15 \times \text{ULN}$ .

#### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Kliinisissä tutkimuksissa mukana olleita potilaita, joiden CrCl-arvo (kreatiniinipuhdistuma) oli  $> 60 \text{ ml/min}$ , hoidettiin suositellulla annoksella.

Potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta ( $40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ ), suositeltu annos on  $280 \text{ mg/m}^2$  kolmen viikon välein.

Potilaille, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta ( $20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$ ), suositeltu annos on  $250 \text{ mg/m}^2$  kolmen viikon välein (ks. kohta 5.2).

Jos hoito aiheuttaa toksisia oireita, seuraavilla hoitajaksoilla annosta sovitetaan taulukossa 3 esitetyllä tavalla.

#### *Iäkkäät potilaat (yli 75-vuotiaat)*

Annosta ei tarvitse sovittaa iän vuoksi potilaille, jotka ovat alle 75-vuotiaita (ks. kohta 5.2). Vähintään 75-vuotiaille potilaille suositellaan seuraavia annoksia:

- potilaille, jotka ovat vähintään 75-vuotiaita mutta alle 80-vuotiaita, vinfluniinin annos on  $280 \text{ mg/m}^2$  joka 3. viikko.
- potilaille, jotka ovat 80-vuotiaita tai vanhempia, vinfluniinin annos on  $250 \text{ mg/m}^2$  joka 3. viikko.

Seuraavilla hoitajaksoilla annos tulisi sovittaa mahdollisen toksisuuden mukaan, kuten taulukossa 3 esitetään:

**Taulukko 3: Annoksen sovittaminen toksisuuden takia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tai iäkkäillä potilailla**

Toksisuus (NCI CTC v 2.0)*	Annoksen sovittaminen			
	Aloitusannos 280 mg/m <sup>2</sup> vinfluniinia		Aloitusannos 250 mg/m <sup>2</sup> vinfluniinia	
	Ensimmäinen tapahtuma	2. peräkkäinen tapahtuma	Ensimmäinen tapahtuma	2. peräkkäinen tapahtuma
Neutropenia -aste 4 (ANC < 500/mm <sup>3</sup> ) > 7 päivää	250 mg/m <sup>2</sup>	Ehdoton hoidon lopettaminen	225 mg/m <sup>2</sup>	Ehdoton hoidon lopettaminen
Kuumeinen neutropenia (ANC < 1000/mm <sup>3</sup> ja kuume ≥ 38,5 °C)				
Mukosiitti tai ummetusaste 2 ≥ 5 päivää tai aste ≥ 3 mikä tahansa kesto <sup>1</sup>				
Mikä tahansa muu toksisuus asteella ≥ 3 (vakava tai henkeä uhkaava) (paitsi asteen 3 oksentelu tai pahoinvointi <sup>2</sup> )				

\*National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria, versio 2.0 (NCI-CTC v.2.0)

<sup>1</sup> NCI CTC:n määritelmän mukaan asteen 2 ummetus on laksatiivia vaativa ummetus, aste 3 on käsin tai peräruiskeen avulla tapahtuvaa tyhjentämistä vaativa ummetus, aste 4 on obstruktiivinen tai toksinen megakoolon, Asteen 2 mukosiitti on ”kohtalainen”, asteen 3 ”vakava” ja asteen 4 ”henkeä uhkaava” mukosiitti.

<sup>2</sup> NCI CTC:n määritelmän mukaan pahoinvointi on astetta 3 kun potilas ei voi ottaa juuri mitään suun kautta vaan tarvitaan laskimonsisäistä nesteytystä. Asteen 3 oksentelu on ≥ 6 oksennuskertaa 24 tunnin kuluessa esilääkityksestä huolimatta, tai laskimonsisäisen nesteytyksen vaativa oksentelu.

#### *Pediatriset potilaat*

Javlor-valmiste ei ole tarkoitettu käytettäväksi pediatriisilla potilailla.

#### Antotapa

*Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet*

Javlor on laimennettava ennen antamista. Javlor on kertakäyttöinen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Javlorin saa antaa VAIN laskimonsisäisesti.

Javlor on annettava 20 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona. Sitä EI saa antaa nopeana laskimonsisäisenä bolusinjektiona.

Vinfluniini voidaan antaa joko perifeerisen kanyylin tai keskuslaskimokatetrin kautta. Perifeerisen laskimon kautta infusoidessa vinfluniini saattaa aiheuttaa laskimoärsytystä (ks. kohta 4.4). Keskuslaskimokatetrin käyttö saattaa olla suositeltavaa, jos laskimot ovat pienet tai kovettuneet, jos potilaalla on lymfedeema tai jos potilaalla on äskettäin ollut injektio-kanyyli samassa suonessa. Ekstravasaatioiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa, että neula asetetaan oikein ennen infuusion aloittamista.

Laskimo on huuhdeltava laimennetun Javlor-infuusioliuoksen antamisen jälkeen vähintään yhtä suurella määrällä 9 mg/ml natriumkloridia (0,9 %) sisältävää infuusioliuosta tai 50 mg/ml glukoosia (5 %) sisältävää infuusioliuosta.

Tarkat ohjeet antamista varten ovat kohdassa 6.6.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille vinka-alkaloideille.

Potilaalla äskettäinen (kahden viikon aikana ollut) tai parhaillaan oleva vakava infektio.

Alkutilanteen ANC < 1 500/mm<sup>3</sup> ennen ensimmäistä lääkkeen antoa, lähtötason ANC < 1000/mm<sup>3</sup> ennen seuraavien lääkeannosten antoa (ks. kohta 4.4).

Verihiutaleiden määrä < 100 000/mm<sup>3</sup> (ks. kohta 4.4).

Imetys (ks. kohta 4.6).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Hematologinen toksisuus

Neutropenia, leukopenia, anemia ja trombosytopenia ovat yleisiä vinfluniinin haittavaikutuksia. ANC-arvo on varmistettava ennen jokaista vinfluniini-infuusiota tarkistamalla suuri verenkuvaa (ks. kohta 4.3).

Vinfluniinihoitoa ei saa aloittaa, jos lähtötasolla ennen hoitoa ANC on < 1 500/mm<sup>3</sup> tai verihiutaleiden määrä < 100 000/mm<sup>3</sup>. Seuraavia annoksia ei saa antaa, jos lähtötasolla on ANC < 1 000/mm<sup>3</sup> tai verihiutaleiden määrä < 100 000/mm<sup>3</sup>.

Suosittelua annosta tulee pienentää potilailla, joilla on hematologinen toksisuus (ks. kohta 4.2).

#### Ruoansulatuselimistö

Asteen  $\geq 3$  ummetusta ilmeni 15,3 prosentilla hoidetuista potilaista. NCI CTC:n määritelmän mukaan asteen 3 ummetus on käsin tai peräruiskeen avulla tapahtuvaa tyhjentämistä vaativa ummetus. Asteen 4 ummetus on obstruktiivinen tai toksinen megakoolon. Ummetus on ohimenevää ja sitä voidaan ehkäistä noudattamalla erityistä ruokavaliota, kuten suun kautta annettavaa nestehoitoa ja kuituja ja antamalla suolta stimuloivia tai ulostetta pehmentäviä laksatiiveja hoitojakson päivästä 1 päivään 5 tai 7. Potilaille, joilla on suuri ummetuksen riski (samanaikainen hoito opiaateilla, peritoneaaliset karsinoomat, vatsan massat, aiempi suuri vatsaleikkaus), on annettava osmoottista laksatiivia päivästä 1 päivään 7 kerran vuorokaudessa aamuisin ennen aamiaista.

Jos potilaalla on laksatiivihoidon vaativaa asteen 2 ummetusta viiden päivän ajan tai kauemmin tai asteen  $\geq 3$  ummetusta kuinka kauan tahansa, vinfluniiniannosta on muutettava (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalla on asteen  $\geq 3$  ruoansulatuskanavan toksisuutta (lukuun ottamatta oksentelua tai pahoinvointia) tai mukosiittia (aste 2 viiden päivän ajan tai kauemmintai aste  $\geq 3$  kuinka kauan tahansa), annosta on muutettava. Asteen 2 toksisuus on ”kohtalaista”, asteen 3 ”vakavaa” ja asteen 4 ”henkeä uhkaavaa” (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2).

#### Sydän

Joitakin harvoja QT-ajan pidentymisiä on havaittu vinfluniinin antamisen jälkeen. Tämä voi johtaa suurentuvaan kammioarytmian riskiin, *vaikkakaan* kammioarytmiaa ei ole vinfluniinin yhteydessä havaittu. Vinfluniinin käytössä on kuitenkin noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on kasvanut rytmihäiriöriski (esimerkiksi kongesttiivinen sydänvika, QT-ajan pidentymiseen liittyvää historiatieta, hypokalemia) (ks. kohta 4.8). Kahden tai useamman QT/QTc-aikaa pidentävän lääkeaineen samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Tilanne, jossa vinfluniinia annetaan potilaille, joilla on aiemmin todettu sydäninfarkti/iskemia tai angina pectoris (ks. kohta 4.8), vaatii erityistä tarkkuutta. Sydämen iskeemisiä tapahtumia saattaa esiintyä erityisesti potilailla, joilla on taustalla oleva sydänsairaus. Tämän vuoksi lääkkeiden on seurattava Javloria saavia potilaita tarkasti sydäntapahtumien varalta. Kun hoidetaan potilaita, joilla on todettu sydänsairaus, on noudatettava varovaisuutta. Hyöty-riskisuhde on säännöllisesti arvioitava huolellisesti. Javlor-hoidon keskeyttämistä on harkittava, mikäli potilaalle kehittyy sydämen iskemia.

### Posteriorinen palautuva enkefalopatia -oireyhtymä (PRES)

PRES-tapauksia on havaittu vinfluniinin annon jälkeen.

Tyypillisiä eriasteisia kliinisiä oireita ovat: neurologiset (päänsärky, sekavuus, kouristuskohtaukset, näköhäiriöt), systeemiset (verenpaineen nousu) ja gastrointestinaaliset (pahoinvointi, oksentelu) oireet. Radiologisia löydöksiä ovat valkean aineen epänormaalit löydökset aivojen posteriorisilla alueilla. Verenpaine tulisi tarkistaa potilailla, joille kehittyy PRES-oireyhtymän oireita. Diagnoosin varmistamiseksi suositellaan aivojen kuvausta.

Kliiniset ja radiologiset löydökset yleensä katoavat nopeasti jälkiä jättämättä, kun hoito lopetetaan. Vinfluniinihoidon keskeyttämistä tulisi harkita potilailla, joille kehittyy PRES-oireyhtymään liittyviä oireita (ks. kohta 4.8)

### Hyponatremia

Vinfluniinin käytön yhteydessä on todettu vaikeaa hyponatremiaa, myös antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymästä (SIADH-oireyhtymä) johtuvia tapauksia (ks. kohta 4.8). Tästä syystä on suositeltavaa, että seerumin natriumpitoisuutta seurataan säännöllisesti vinfluniinihoidon aikana.

### Maksan vajaatoiminta

Suosittelua annosta on pienennettävä potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

### Munuaisten vajaatoiminta

Suosittelua annosta on pienennettävä potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

### Äkkäät potilaat (yli 75-vuotiaat)

Suosittelua annosta on pienennettävä 75 vuotta täyttäneillä ja vanhemmilla potilailla (ks. kohta 4.2).

### Yhteisvaikutukset

Vahvojen CYP3A4-estäjien tai -induktoreiden samanaikaista käyttöä vinfluniinin kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

### Anto

Javlorin antaminen intratekaalisesti saattaa johtaa kuolemaan.

Kun vinfluniinia infusoidaan perifeerisen laskimon kautta, se saattaa aiheuttaa asteen 1 laskimoärsytystä (22 prosentilla potilaista, 14,1 prosentissa hoitjaksoista), asteen 2 laskimoärsytystä (11,0 prosentilla potilaista, 6,8 prosentissa hoitjaksoista) tai asteen 3 laskimoärsytystä (0,8 prosentilla potilaista, 0,2 prosentissa hoitjaksoista).Kaikki tapaukset paranivat nopeasti hoidon keskeyttämättä.Hoito on annettava kohdan 6.6 ohjeiden mukaan.

### Raskauden ehkäisy

Lisääntymisissä olevien miesten ja naisten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon kestäessä ja kolmen kuukauden ajan viimeisen vinfluniiniannoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, ettei vinfluniinilla ollut CYP1A2-, CYP2B6- tai CYP3A4-entsyymejä indusoivaa vaikutusta eikä CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C8-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6- ja CYP3A4-entsyymejä estävää vaikutusta.

*In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että vinfluniini on muiden vinka-alkaloidien tapaan Pgp-substraatti, mutta sen affiniteetti on pienempi. Tämän vuoksi kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten riski on melko epätodennäköinen.

Potilailla ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, kun vinfluniinia annettiin yhdessä joko sisplatiinin, karboplatiinin, kapesitabiinin tai gemitabiinin kanssa.

Potilailla ei havaittu farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, kun vinfluniinia annettiin yhdessä doksorubisiinin kanssa. Tähän yhdistelmään liittyi kuitenkin erityisen suurihematologisen toksisuuden riski.

Vaiheen I tutkimuksessa, jossa arvioitiin ketokonatsoliin (voimakas CYP3A4-estäjä) vaikutusta vinfluniinifarmakokinetiikkaan, osoitettiin, että ketokonatsolin samanaikainen antaminen (400 mg suun kautta kerran vuorokaudessa kahdeksan päivän ajan) aiheutti 30 % lisäyksen verialtistuksessa vinfluniinille ja 50 % lisäyksen verialtistuksessa vinfluniininmetaboliitille, 4-O-diasetyylivinfluniinille (DVFL).

Tämän vuoksi vinfluniinin samanaikaista käyttöä voimakkaiden CYP3A4-estäjien (esimerkiksi ritonaviiriin, ketokonatsolin, itrakonatsolin ja greippimehun) tai voimakkaiden induktoreiden (esimerkiksi rifampisiin ja mäkikuisman [*Hypericum perforatum*]) kanssa on välttävää, sillä ne saattavat lisätä tai vähentää vinfluniinin ja DVFL:n pitoisuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Vinfluniinin samanaikaista käyttöä muiden QT/QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.4).

Vinfluniinin ja pegyloidun/liposomaalisendoksoorubisiinin välillä havaittiin farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, jotka aiheuttivat 15–30 % ilmeisen lisäyksen vinfluniinialtistuksessa ja 2–3-kertaisen ilmeisen alenemisen doksoorubisiinin AUC-arvossa. Vaikutusta doksoorubisiinimetaboliitin pitoisuuksiin ei sen sijaan havaittu. Tällaiset muutokset saattavat *in vitro* -tutkimuksen mukaan liittyä vinfluniinin adsorboitumiseen liposomien pintaan sekä kummankin yhdisteen muuttuneeseen jakautumiseen veressä. Tämän vuoksi tulee noudattaa varovaisuutta tällaista yhdistelmää käytettäessä.

Viitteitä paklitakselin ja dosetakselin (CYP3-substraatteja) mahdollisesta yhteisvaikutuksesta on saatu eräissä *in vitro* -tutkimuksissa (lievä vinfluniinin metabolismin estäminen). Erityisiä kliinisiä tutkimuksia vinfluniinin antamisesta yhdistelmänä näiden yhdisteiden kanssa ei ole vielä tehty.

Samanaikainen käyttö opioidien kanssa saattaa lisätä ummetuksen riskiä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Ehkäisy miehillä ja naisilla

Sekä mies- että naispotilaiden on käytettävä riittäviä ehkäisy menetelmiä hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

##### Raskaus

Tietoja vinfluniinin käytöstä raskauden aikana ei ole. Eläinkokeissa on havaittu sikiötoksisuutta ja teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Eläinkokeiden tulosten ja lääkevalmisteen farmakologisten vaikutusten perusteella alkion ja sikiön epämuodostumien riski on olemassa.

Tämän vuoksi vinfluniinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä. Jos raskaus alkaa hoidon aikana, potilaalle on kerrottava syntymättömälle lapselle aiheutuvista riskeistä, ja potilaan tilaa on seurattava huolellisesti. Perinnöllisyysneuvontaa on harkittava. Perinnöllisyysneuvontaa suositellaan myös potilaille, jotka toivovat lapsia hoidon jälkeen.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö vinfluniini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Imetys on vasta-aiheista vinfluniinihoidon aikana pikkulapsille aiheutuvien mahdollisten hyvin haitallisten vaikutusten takia (ks. kohta 4.3).

##### Hedelmällisyys

Sperman tallettamisesta on syytä neuvotella ennen hoitoa, sillä vinfluniinihoito saattaa aiheuttaa pysyvää hedelmättömyyttä.



#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Javlor saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä (hyvin yleinen) ja huimausta (yleinen), joilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos ilmenee haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa kyseisten toimintojen suorittamiseen (ks. kohta 4.8), ajamista tai koneiden käyttöä ei suositella.

#### 4.8 Haittavaikutukset

##### *Turvallisuusprofiilin yhteenveto*

Kahdessa vaiheen II tutkimuksessa ja yhdessä vaiheen III tutkimuksessa, joissa oli mukana potilaita, joilla oli transitionaalinen uruteelin solusyöpä (450 vinfluniinilla hoidettua potilasta), yleisimmät ilmoitetut hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat hematologiset häiriöt, pääasiassa neutropenia ja anemia; ruoansulatuskanavan häiriöt, erityisesti ummetus, anoreksia, pahoinvointi, stomatiitti/mukosiitti, oksentelu, vatsakipu ja ripuli, ja yleisoireet, esimerkiksi astenia/väsymys.

##### *Haittavaikutustaulukko*

Haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa elinjärjestelmän, esiintymistiheyden ja vakavuuden mukaan (NCI CTC -versio 2.0). Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 4 Havaitut haittavaikutukset vinfluniinilla hoidetuilla potilailla, joilla on transitionaalinen uruteelin solusyöpä**

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset	Huonoin NCI-aste/potilas (%)	
			Kaikki asteet	Asteet 3-4
Infektiot	Yleinen	Neutropeeninen infektio	2,4	2,4
		Infektiot (virus-, bakteeri-, sieni-)	7,6	3,6
	Melko harvinainen	Neutropeeninen sepsis	0,2	0,2
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinainen	Tuumorikipu	0,2	0,2
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Neutropenia	79,6	54,6
		Leukopenia	84,5	45,2
		Anemia	92,8	17,3
		Trombosytopenia	53,5	4,9
	Yleinen	Kuumeinen neutropenia	6,7	6,7
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys	1,3	0,2

<b>Umpieritys</b>	Melko harvinainen	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH-oireyhtymä) <sup>a</sup>	0,4 <sup>b</sup>	0,4 <sup>b</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hyvin yleinen	Natriumin puutos	39,8	11,7
		Ruokahalun huononeminen	34,2	2,7
	Yleinen	Kuivuminen	4,4	2,0
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Yleinen	Unettomuus	5,1	0,2
<b>Hermosto</b>	Hyvin yleinen	Perifeerinen sensorinen neuropatia	11,3	0,9
		Yleinen	Synkopee	1,1
	Päänsärky		6,2	0,7
	Huimaus		5,3	0,4
	Neuralgia		4,4	0,4
	Makuhäiriö		3,3	0
	Neuropatia	1,3	0	
Melko harvinainen	Perifeerinen motorinen neuropatia	0,4	0	
Harvinainen	Posteriorinen reversiibeli enkfalopatia -oireyhtymä <sup>a</sup>	0,03 <sup>b</sup>	0,03 <sup>b</sup>	
<b>Silmät</b>	Melko harvinainen	Näköhäiriö	0,4	0
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Yleinen	Korvakipu	1,1	0
	Melko harvinainen	Kiertohuimaus	0,9	0,4
		Tinnitus	0,9	0
<b>Sydän</b>	Yleinen	Takykardia	1,8	0,2
	Melko harvinainen	Myokardiaalinen iskemia	0,7	0,7
		Sydäninfarkti	0,2	0,2
<b>Verisuonisto</b>	Yleinen	Korkea verenpaine	3,1	1,6
		Laskimotromboosi	3,6	0,4
		Laskimotulehdus	2,4	0
		Matala verenpaine	1,1	0,2
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yleinen	Hengenahdistus	4,2	0,4
		Yskä	2,2	0
	Melko harvinainen	Akuutti hengitysvaikeus-oireyhtymä	0,2	0,2
		Nielun ja kurkunpään kipu	0,9	0
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Hyvin yleinen	Ummetus	54,9	15,1
		Vatsakivut	21,6	4,7
		Oksentelu	27,3	2,9
		Pahoinvointi	40,9	2,9

		Suutulehdus	27,1	2,7
		Ripuli	12,9	0,9
	Yleinen	Ileus	2,7	2,2
		Dysfagia	2,0	0,4
		Suun limakalvon häiriöt	4,0	0,2
		Dyspepsia	5,1	0,2
	Melko harvinainen	Nielemiskivut	0,4	0,2
		Ruoansulatushäiriöt	0,8	0
		Esofagiitti	0,4	0,2
		Iensairaudet	0,7	0
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	Hyvin yleinen	Alopesia	28,9	NA
	Yleinen	Ihottuma	1,8	0
		Urtikaria	1,1	0
		Kutina	1,1	0
		Liikahikoilu	1,1	0
	Melko harvinainen	Ihon kuivuminen	0,9	0
		Eryteema	0,4	0
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b>	Hyvin yleinen	Lihaskipu	16,7	3,1
	Yleinen	Lihashoikkous	1,8	0,7
		Nivelkipu	7,1	0,4
		Selkäkipu	4,9	0,4
		Kipu leuassa	5,6	0
		Kipu raajoissa	2,4	0
		Luukipu	2,9	0
		Luu- ja lihaskipu	2,7	0,2
Melko harvinainen	Munuaisten vajaatoiminta	0,2	0,2	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Hyvin yleinen	Astenia/väsymys	55,3	15,8
		Pistokohdan reaktiot	26,4	0,4
		Kuume	11,7	0,4
	Yleinen	Rintakipu	4,7	0,9
		Vilunväreet	2,2	0,2
		Kipu	3,1	0,2
		Ödeema	1,1	0
	Melko harvinainen	Ekstravasaatio	0,7	0
	<b>Tutkimukset</b>	Hyvin yleinen	Painon lasku	24,0
Melko harvinainen		Transaminaasien lisääntyminen	0,4	0
		Painon nousu	0,2	0

<sup>a</sup>myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset

<sup>b</sup>esiintymistiheys arvioitu ei-TCCU kliinisen tutkimuksen perusteella

#### Haittavaikutukset kaikissa käyttöaiheissa

Seuraavassa on kuvattu mahdollisesti vakavia vinka-alkaloidien luokkavaikutuksiin kuuluvia haittavaikutuksia, joita esiintyy transitionaalista uroteelin solusyöpää sairastavilla potilailla ja potilailla, joilla on jokin muu kuin valmisteen käyttöaiheen mukainen sairaus.

#### *Veri ja imukudosis*

Asteen 3 tai 4 neutropenia havaittiin 43,8 prosentilla potilaista. Vakava anemia ja trombositopenia olivat vähemmän yleisiä (8,8 ja 3,1 prosenttia). 5,2 prosentilla potilaista havaittiin kuumeinen neutropenia, johon liittyi ANC-arvo  $< 1\ 000/\text{mm}^3$  ja kuume  $\geq 38,5\ ^\circ\text{C}$ , jonka aiheuttaja oli tuntematon

ja johon ei liittynyt kliinisesti mikrobiologisesti dokumentoitua infektiota (NCI CTC -versio 2.0). Infektio, johon liittyi asteen 3 tai 4 neutropenia, havaittiin 2,8 prosentilla potilaista. Kaikkiaan 8 potilasta (0,6 prosenttia hoidetusta populaatiosta) kuoli neutropenian aikana komplikaationa ilmenneen infektion seurauksena.

#### *Ruoansulatuselimistö*

Ummetus on vinka-alkaloidien lääkeluokkaan liittyvä vaikutus. 11,8 prosentilla potilaista ilmeni vaikeaa ummetusta vinfluniinihoidon aikana. 1,9 prosentilla potilaista ilmoitettu asteen 3 tai 4 ileus oli ohimenevä, kun se hoidettiin lääketieteellisesti. Ummetus hoidetaan asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).

#### *Hermosto*

Sensorinen perifeerinen neuropatia on vinka-alkaloidien lääkeluokkaan liittyvä vaikutus. Asteen 3 havaittiin 0,6 prosentilla potilaista. Kaikki paranivat tutkimuksen aikana. Yksittäisiä posteriorisen palautuvan enkefalopatian tapauksia on ilmoitettu (ks. kohta 4.4).

#### *Sydän ja verisuonisto*

Sydänvaikutukset ovat tunnettuja vinka-alkaloidien lääkeluokkaan liittyviä vaikutuksia. 0,5 prosenttia potilaista sai sydäninfarktin tai iskemian. Suurimmalla osalla näistä potilaista oli aiemmin todettu sydän- ja verisuonisairaus tai siihen liittyviä riskitekijöitä. Yksi potilas kuoli sydäninfarktin jälkeen, ja toinen potilas kuoli sydän-keuhkopysähdyksen takia.

Vinfluniinin antamisen jälkeen on harvoin havaittu QT-ajan pidentymistä.

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina*

Hengenahdistusta ilmeni 3,2 prosentilla potilaista, mutta se oli harvoin vakavaa (aste 3 tai 4: 1,2 %). Yksi potilas, joka sai vinfluniinihoitoa eri asetelmassa kuin käyttöaihe, sai bronkospasmin.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luettellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Pääasiallinen vinfluniinin yliannostuksen toksinen vaikutus on luuydinsuppressio, johon liittyy vakavan infektion riski.

Vinfluniinin yliannostukseen ei ole tunnettua vastaläkettä. Yliannostuksen sattuessa potilaan elintoimintoja on valvottava tarkasti erikoisyksikössä. Muihin asianmukaisiin toimiin on ryhdyttävä (verensiirto, antibioottien ja kasvutekijöiden antaminen).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, vinka-alkaloidit ja analogit, ATC-koodi: L01CA05

#### Vaikutusmekanismi

Vinfluniini sitoutuu tubuliiniin siihen kohtaan tai sen kohdan lähelle, johon vinka sitoutuu, ja estää sen polymerisaation mikrotubuluksiksi. Tämä johtaa kiertävään (treadmilling) suppressioon, mikrotubulusten dynamiikan häiriöihin, mitoosin pysähtymiseen ja apoptoosiin. *In vivo* vinfluniinilla on osoitettu olevan merkittäviä antituumorivaikutuksia monenlaisissa ihmisestä hiireen siirretyissä ksenografeissa: elinikä on pidentynyt ja tuumorin kasvu estynyt.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Yksi vaiheen III ja kaksi vaiheen II tutkimusta tukevat Javlorin käyttöä levinneen tai metastaattisen transitionaalisen uroteelin solusyövän hoitoon toissijaisena hoitona aiemman platinaa sisältävän hoidon epäonnistuttua.

Kahdessa avoimessa yhden haaran, vaiheen II kliinisessä monikeskustutkimuksessa hoidettiin yhteensä 202:ta potilasta vinfluniinilla.

Avoimessa, kontrolloidussa vaiheen III kliinisessä monikeskustutkimuksessa satunnaistettiin 253 potilasta haaraan, jossa annettiin vinfluniinia ja parasta tukihoitoa (BSC), ja 117 potilasta BSC-haaraan. Keskimääräinen eloonjäämisaika oli 6,9 kuukautta (vinfluniini + BSC) ja 4,6 kuukautta (BSC), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Vaarasuhde (HR) oli 0,88 (95 %, luottamusväli (CI) 0,69–1,12). Taudin etenemisestä vapaassa eloonjäämisessä (PFS) todettiin kuitenkin tilastollisesti merkittävä vaikutus. Mediaani PFS oli 3,0 kuukautta (vinfluniini + BSC) ja 1,5 kuukautta (BSC) ( $p=0,0012$ ).

ITT-potilasjoukolla tehty ennalta määritetty monimuuttuja-analyysi osoitti lisäksi, että vinfluniinilla oli tilastollisesti merkittävä hoitovaikutus ( $p = 0,036$ ) yleiseen eloonjäämiseen, kun ennustetekijät (suorituskyky PS, syövän leviäminen sisäelimiin, alkaliset fosfataasit, hemoglobiini, lantion alueen sädehoito) otettiin huomioon. Vaarasuhde (HR) oli 0,77 (95 %, luottamusväli 0,61–0,98). Myös yleisessä eloonjäämisessä (OS) todettiin tilastollisesti merkittävä ero ( $p = 0,040$ ) hoitoon soveltuvassa potilasjoukossa (lähtötasolla poissuljettiin 13 potilasta, joiden todettiin poikkeavan kliinisesti merkittäväällä tavalla tutkimussuunnitelmasta ja joille hoito ei soveltunut). Vaarasuhde oli 0,78 (95 %, luottamusväli (CI) 0,61–0,99). Tätä pidetään vaikutusanalyysin olennaisimpana potilasryhmänä, koska se vastaa eniten sitä potilasryhmää, jolle hoito on tarkoitettu.

Valmisteen todettiin tehoavan aiempaa sisplatiinihoitoa saaneisiin potilaisiin tai sisplatiinia saamattomiin potilaisiin. Kun hoitoon soveltuvan potilasjoukon alaryhmien analyyseissä verrattiin aiemman sisplatiinihoidon ja BSC:n vaikutusta yleiseen eloonjäämiseen (OS), todettiin, että aiempaa sisplatiinihoitoa saamattomien ryhmässä vaarasuhde (HR) oli (95 % CI) = [0,64 (0,40–1,03),  $p=0,0821$ ] ja aiempaa sisplatiinihoitoa saaneiden ryhmässä HR oli (95 % CI) = [0,80 (0,60–1,06),  $p=0,1263$ ]. Kun eloonjäämisanalyysien (OS) tulokset muokattiin vastaamaan ennustetekijöitä, aiempaa sisplatiinihoitoa saamattomien HR oli (95 % CI) = [0,53 (0,32–0,88);  $p=0,0143$ ] ja aiempaa sisplatiinihoitoa saaneiden HR oli (95 % CI) = [0,70 (0,53–0,94);  $p=0,0174$ ].

Kun alaryhmien analyyseissä vertailtiin aiemman sisplatiinihoidon ja BSC:n vaikutusta taudin etenemisestä vapaaseen eloonjäämiseen (PFS), tulokset olivat seuraavanlaiset: aiempaa sisplatiinihoitoa saamattomien HR oli (95 % CI) = [0,55 (0,34–0,89);  $p=0,0129$ ], ja sisplatiinihoitoa saaneiden HR oli (95 % CI) = [0,64 (0,48–0,85);  $p=0,0040$ ]. Kun analyyseiden tulokset muokattiin vastaamaan ennustetekijöitä, aiempaa sisplatiinihoitoa saamattomien HR oli (95 % CI) = [0,51 (0,31–0,86);  $p=0,0111$ ] ja aiempaa sisplatiinihoitoa saaneiden HR oli (95 % CI) = [0,63 (0,48–0,84);  $p=0,0016$ ].

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Javlor-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa virtsanjohtimen ja virtsarakon syövässä ja rintasyövässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Vinfluniinin farmakokinetiikka on lineaarinen annetuilla annoksilla (30–400 mg/m<sup>2</sup>) syöpäpotilailla. Verialtistus vinfluniinille (AUC) korreloi merkittävästi leukopenian, neutropenian ja vaikean väsymyksen kanssa.

### Jakautuminen

Vinfluniini sitoutuu kohtalaisesti ihmisen plasmaproteiineihin ( $67,2 \pm 1,1$  %), kun plasman ja kokoveripitoisuuden suhde on  $0,80 \pm 0,12$ . Proteiiniin sitoutuminen koskee pääasiassa HDL (high

density lipoprotein) -lipoproteiineja ja seerumin albumiinia, ja se on saturoitumaton potilailla havaituilla vinfluniinipitoisuuksilla. Sitoutuminen happamaan alfa-1-glykoproteiiniin ja verihiutaleisiin on vähäistä (< 5 %).

Lopullinen jakautumisvolyymi on suuri,  $2\,422 \pm 676$  litraa (noin 35 l/kg), mikä viittaa laajaan jakautumiseen kudoksiin.

#### Biotransformaatio

Kaikki tunnistetut metaboliitit ovat muodostuneet sytokromi CYP3A4-isoentsyymin kautta, lukuun ottamatta useiden esteraasien avulla muodostunutta 4-O-diasetyylivinfluniinia (DVFL), joka on ainoa aktiivinen ja pääasiallinen metaboliitti veressä.

#### Eliminaatio

Vinfluniini eliminoituu moniekspontiaalisen pitoisuuden laskun seurauksena, ja sen terminaalinen puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on noin 40 tuntia. DVFL muodostuu hitaasti ja eliminoituu hitaammin kuin vinfluniini ( $t_{1/2}$  noin 120 tuntia).

Vinfluniini ja sen metaboliitit erittyvät ulosteeseen (2/3) ja virtsaan (1/3).

372 potilaan populaation farmakokineettisessä analyysissä (656 farmakokineettistä profiilia) veren kokonaispuhdistuma oli 40 l/t. Vaihtelu yksilöittäin ja yksilöiden välillä oli vähäistä (25 % ja 8 % muutoksen kertoimena ilmaistuna).

#### Farmakokinetiikka erityispopulaatioissa

##### *Maksan vajaatoiminta*

Muutoksia vinfluniinin ja DVFL:n farmakokinetiikassa ei havaittu 25 potilaalla, joilla oli eriasteista maksan vajaatoimintaa, verrattuna potilaisiin, joilla maksan toiminta oli normaalia. Tätä vahvisti entisestään populaation farmakokineettinen analyysi (ei riippuvuussuhdetta vinfluniinin poistuman ja maksan vajaatoiminnan biologisten markkereiden välillä). Annosta on kuitenkin suositeltavaa muuttaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Vaiheen I farmakokineettinen tutkimus tehtiin kahdella potilasryhmällä, joilla olikreatiniinipuhdistumalla (CrCl) määritetty munuaisten vajaatoiminta: ryhmän 1 potilailla (n=13 potilasta) oli keskivaikea vajaatoiminta ( $40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ ), ja ryhmän 2 (n=20 potilasta) oli vaikea vajaatoiminta ( $20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$ ). Tutkimuksen farmakokineettiset tulokset osoittivat, että vinfluniinin puhdistuma pienenee, kun kreatiniinipuhdistuma (CrCl) heikkenee. Tätä tukee populaation farmakokineettinen analyysi (56 potilasta, joilla CrCl on 20–60 ml/min), joka osoittaa, että kreatiniinipuhdistuma-arvo (Cockcroft-Gault-kaava) vaikuttaa vinfluniinin poistumaan. Annosta on suositeltavaa muuttaa potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

##### *Iäkkäät (yli 75-vuotiaat)*

Iäkkäillä potilailla (n=46) suoritettiin vaiheen I farmakokineettinen tutkimus vinfluniinilla.

Vinfluniinin annokset sovitettiin kolmessa ikäryhmässä seuraavasti:

Ikä (v)	Potilaiden lukumäärä	Vinfluniini (mg/m <sup>2</sup> )
[ 70–75 [	17	320
[ 75–80 [	15	280
≥ 80	14	250

Vinfluniinin puhdistuma oli merkittävästi pienentynyt yli 80-vuotiailla potilailla verrattuna nuorempien, alle 70-vuotiaiden potilaiden kontrolliryhmään.

Vinfluniininfarmakokinetiikka ei ollut muuttunut 70–75 -vuotiailla ja 75–80 -vuotiailla potilailla.

Farmakokineettisen ja turvallisuusaineiston perusteella suositellaan annoksen pienentämistä iäkkäillä: 75–80-vuotiailla ja yli 80-vuotiailla. Seuraavien hoitajaksojen aikana annos tulisi sovittaa mahdollisen toksisuuden mukaan (ks. kohta 4.2).

#### *Muut*

Populaation farmakokineettisen analyysin perusteella sukupuoli ja suorituskykyluokka (ECOG-piste) eivät vaikuta vinfluniinin poistumaan, joka on suoraan suhteessa kehon pinta-alaan.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kuvaustekniikoin tehty jakautumistutkimus radioaktiivisen vinfluniinin annon jälkeen rotilla osoitti, että yhdisteen määrä keuhkoissa, munuaisissa, maksassa, sylki- ja umpirauhasissa sekä ruoansulatuskanavassa oli nopeasti suurempi kuin veressä.

Prekliiniset tiedot paljastivat keskivaikean tai vaikean neutropenian ja lievän anemian kaikilla lajeilla, joilla tutkimuksia tehtiin, sekä maksan toksisuutta koirilla ja rotilla (ominaista oli annosvasteinen lisääntyminen maksan transaminaaseissa sekä maksan nekroosi tai maksan solumuutokset suurilla annoksilla). Nämä toksiset vaikutukset olivat annoksesta riippuvia ja täysin tai osittain paranevia. Toipuminen vei yhden kuukauden. Vinfluniini ei aiheuttanut perifeerista neuropatiaa eläimillä.

Vinfluniinin on osoitettu olevan klastogeeninen (aiheuttaa kromosomin hajoamista) rotilla tehdyssä *in vivo* -mikrotumatutkimuksessa sekä mutageeninen ja klastogeeninen hiirellä tehdyssä lymfomakokeessa (ilman metabolista aktivointia).

Vinfluniinin karsinogeenista vaikutusta ei ole tutkittu.

Lisääntymistutkimuksissa vinfluniini vaikutti olevan alkiolle vahingollinen ja teratogeeninen kaneilla ja teratogeeninen rotilla.

Rotilla tehdyn syntymää edeltävän ja syntymän jälkeisen kehittymisen tutkimuksessa vinfluniini aiheutti epämuodostumia kohdussa ja emättimessä kahdella naaraalla, sillä oli haitallisia vaikutuksia paritteluun ja/tai munasolun kiinnittymiseen, ja se vähensi merkittävästi hedelmöitymisten määrää.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

#### Avaamaton injektio pullo

3 vuotta

#### Laimennettu liuos

Laimennetun lääkevalmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilius on osoitettu seuraavasti:

- polyeteeni- tai polyvinyylikloridi-infuusiopussissa valolta suojattuna korkeintaan kuusi päivää jääkaapissa (2°C – 8°C) tai korkeintaan 24 tuntia 25°C:ssa
- polyeteeni- tai polyvinyylikloridi-infuusiosetissä 25°C:ssa valolle altistettuna korkeintaan yhden tunnin ajan.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos laimennettua valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttövalmiin valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika on normaalisti korkeintaan 24 tuntia 2°C–8°C:ssa, ellei valmistetta ole laimennettu valvotuissa ja vahvistetuissa aseptisissä olosuhteissa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C–8°C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas tyyppin I injektiopullo (lasipullo), joka on suljettu harmaalla butyyli- tai mustalla klorobutyylikumitulpalla ja sinetöity puristetulla alumiinisinetillä ja korkilla. Yksiinjektiopullo sisältää 2 ml (50 mg vinfluniinia), 4 ml (100 mg vinfluniinia) tai 10 ml (250 mg vinfluniinia) infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

Saatavana 1 tai 10 injektiopullon pakkauksina

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimet lääkkeen valmistelussa ja antamisessa.

Vinfluniini on sytotoksinen syöpälääkevalmiste. Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten yhdisteiden suhteen, Javloria käsiteltäessä on noudatettava varovaisuutta. Syöpälääkevalmisteiden asianmukaisia käsittely- ja hävittämismenettelyjä on noudatettava. Kaikissa siirtotoimenpiteissä on tarkasti noudatettava aseptiikkaa, mieluummin käyttämällä pystysuoraa laminaarivirtausta ja vetokaappia. Javlor-infuusioliuosta saa valmistella ja antaa vain sytotoksisten aineiden käsittelyyn asianmukaisesti koulutettu henkilökunta. Raskaana olevat henkilökunnan jäsenet eivät saa käsitellä Javloria. On suositeltavaa käyttää suojakäsineitä, suojalaseja ja suojavaatetusta.

Jos liuosta joutuu iholle, iho on pestävä välittömästi huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos liuosta joutuu limakalvoille, limakalvot on huuhdeltava perusteellisesti vedellä.

Konsentraatin laimentaminen

Laskettua vinfluniiniannosta vastaava määrä Javloria (konsentraattia) on sekoitettava 100 millilitraa 0,9 prosentista natriumkloridia (9 mg/ml) sisältävään infuusioliuospuussiin. Myös 50 mg/ml glukoosia (5 %) sisältävää infuusioliuosta voidaan käyttää. Laimennettu liuos tulee suojella valolta siihen asti kunnes se käytetään (ks. kohta 6.3).

Antotapa

Javlor on tarkoitettu VAIN laskimonsisäiseen käyttöön.

Javlor on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Kun Javlor-konsentraatti on laimennettu, infuusioliuos annetaan seuraavasti:

- Laskimoyhteys on avattava 500 millilitran pussia varten suureen laskimoon, mieluiten kyynärvarren yläosaan, tai keskuslaskimon kautta. Pussi sisältää natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) sisältävää injektiooliuosta tai glukoosia 50 mg/ml (5 %) sisältävää infuusioliuosta. Kädenselän ja nivelten lähellä olevia laskimoita on vältettävä.
- Aloita laskimonsisäinen infuusio laskimon huuhtelulla käyttämällä puolet 500 ml:n (250 ml) infuusioliuospuussista, joka sisältää joko 9 mg/ml natriumkloridia (0,9 %) tai glukoosia 50 mg/ml (5 %). Liuoksen annetaan virrata painovoiman avulla.
- Lisää Javlor-infuusioliuos sivuinjektioporttiin, joka on lähinnä 500 ml:n pussia, jolloin Javlor laimenee edelleen infuusion aikana.
- Infusoi Javlor-infuusioliuos 20 minuutin kuluessa.



- Tarkista vuotamattomuus usein ja ylläpidä ekstravasaation varotoimenpiteitä koko infuusion ajan.
- Infuusion päätyttyä infusoi loput 250 ml infuusioliuos pussista, joka sisältää joko natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosia 50 mg/ml (5 %), virtausnopeudella 300 ml/t. Laskimo on huuhdeltava aina Jaylor-infuusioliuoksen antamisen jälkeen vähintään yhtä suurella määrällä natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) sisältävää infuusioliuosta tai glukoosia 50 mg/ml (5 %) sisältävää infuusioliuosta.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten sytotoksisia lääkevalmisteita koskevien vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/550/001-012

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21 syyskuuta 2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16 toukokuuta 2014

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

PP kuukausi VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **PAHVIKOTELO**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Javlor 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
vinfluniini

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi millilitra konsentraattia sisältää vinfluniinia 25 mg (ditartraattina).

Yksi 2 millilitran injektiopullo sisältää 50 mg vinfluniinia (ditartraattina).

Yksi 4 millilitran injektiopullo sisältää 100 mg vinfluniinia (ditartraattina).

Yksi 10 millilitran injektiopullo sisältää 250 mg vinfluniinia (ditartraattina).

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Injektionesteisiin käytettävä vesi apuaineena.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Yksi 2 ml injektiopullo

Kymmenen 2 ml injektiopulloa

Yksi 4 ml injektiopullo

Kymmenen 4 ml injektiopulloa

Yksi 10 ml injektiopullo

Kymmenen 10 ml injektiopulloa

50 mg/2 ml

100 mg/4 ml

250 mg/10 ml

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

VAIN laskimoon, laimennettuna.

Muun antoreitin käyttö johtaa kuolemaan.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytotoksinen: Käsiteltävä varoen

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

Laimennetun lääkkeen säilyvyys, ks. pakkausseloste.

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.



Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Pierre Fabre Médicament  
45, Place Abel Gance  
F-92100 Boulogne  
Ranska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/09/550/001 (rasia: yksi 2 ml injektiopullo, jossa harmaa tulppa)  
EU/1/09/550/002 (rasia: kymmenen 2 ml injektiopulloa, joissa harmaa tulppa)  
EU/1/09/550/003 (rasia: yksi 4 ml injektiopullo, jossa harmaa tulppa)  
EU/1/09/550/004 (rasia: kymmenen 4 ml injektiopulloa, joissa harmaa tulppa)  
EU/1/09/550/005 (rasia: yksi 10 ml injektiopullo, jossa harmaa tulppa)  
EU/1/09/550/006 (rasia: kymmenen 10 ml injektiopulloa, joissa harmaa tulppa)  
EU/1/09/550/007 (rasia: yksi 2 ml injektiopullo, jossa musta tulppa)  
EU/1/09/550/008 (rasia: kymmenen 2 ml injektiopulloa, joissa musta tulppa)  
EU/1/09/550/009 (rasia: yksi 4 ml injektiopullo, jossa musta tulppa)  
EU/1/09/550/010 (rasia: kymmenen 4 ml injektiopulloa, joissa musta tulppa)  
EU/1/09/550/011 (rasia: yksi 10 ml injektiopullo, jossa musta tulppa)  
EU/1/09/550/012 (rasia: kymmenen 10 ml injektiopulloa, joissa musta tulppa)

**13. ERÄNUMERO**

Erä

#### 14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

#### 15. KÄYTTÖOHJEET

#### 16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta.

#### 17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

#### 18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}

SN: {numero}

NN: {numero}



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Javlor 25 mg/ml steriili konsentraatti  
vinfluniini  
VAIN laskimoon, laimennettuna

**2. ANTOTAPA**

Ks. pakkausseloste

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

**4. ERÄNUMERO**

Erä:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

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

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Javlor 25 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten vinfluniini**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Javlor on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Javloria
3. Miten Javloria käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Javlorin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Javloron ja mihin sitä käytetään**

Javlor sisältää vaikuttavana aineena vinfluniinia, joka kuuluu vinka-alkaloideiksi kutsuttujen syöpälääkkeiden ryhmään. Nämä lääkkeet vaikuttavat syöpäsolun kasvuun estämällä solun jakautumisen, mikä johtaa solun kuolemiseen (sytotoksisuus).

Javloria käytetään levinneen tai metastaattisen virtsarakon ja virtsateiden syövän hoitoon, jos aiempi hoito platinaa sisältävillä lääkkeillä on epäonnistunut.

#### **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Javloria**

**Älä käytä Javloria**

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle (vinfluniini) tai muille vinka-alkaloideille (vinblastiini, vinkristiini, vindesiini, vinorelbiini)
- jos sinulla on ollut (kahden viimeisen viikon aikana) tai sinulla on parhaillaan vaikea infektio
- jos imetät
- jos valkoisten verisolujesi ja/tai verihiutaleidesi määrä on liian alhainen.

**Varoitukset ja varotoimet**

Kerro lääkärillesi:

- jos sinulla ilmenee maksa-, munuais- tai sydänongelmia
- jos sinulla on neurologisia oireita kuten päänsärkyä, henkisentilan muutoksia, jotka voivat johtaa sekavuuteen ja koomaan, kouristuskohotuksiin, näköhäiriöihin ja verenpaineen nousuun, koska voit joutua lopettamaan lääkkeen käytön
- jos käytät ”Muut lääkevalmisteet Javlor” -kohdassa mainittuja lääkkeitä
- jos sinulla on ummetusta tai sinua hoidetaan kipulääkkeillä (opioideilla) tai sinulla on vatsaontelon syöpä tai sinulle on tehty vatsaonteloleikkaus
- jos toivot siittäväsi lapsen (ks. jäljempänä oleva kohta ”Raskaus, imetys ja hedelmällisyys”).

Koska vähäinen verisolujen määrä on hyvin yleinen Javlorin sivuvaikutus, verisolujesi määrä tarkistetaan säännöllisesti ennen hoitoa ja sen aikana.

Ummetus on Javlorin hyvin yleinen haittavaikutus. Sinulle saatetaan antaa laksatiiveja ummetuksen ehkäisemiseksi.

## **Käyttö lapsille ja nuorille**

Javlor ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsilla eikä nuorilla.

## **Muut lääkevalmisteet ja Javlor**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkärillesi, jos parhaillaan käytät lääkkeitä, joissa on joitakin seuraavista vaikuttavista aineista:

- ketokonatsolijaitrakonatsoli, joita käytetään sieni-infektioiden hoitoon
- opioidit, joita käytetään kivun hoitoon
- ritonaviiri, jota käytetään HIV-infektion hoitoon
- doksorubisiini ja pegyloituliposomaalinendoksoorubisiini, jota käytetään joidenkin syöpien hoitoon
- rifampisiini, jota käytetään tuberkuloosin tai aivokalvontulehduksen hoitoon
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet, joita käytetään lievän tai keskivaikean masennuksen hoitoon.

## **Javlor ruuanja juomankanssa**

Jos juot greippimehua, kerro siitä lääkärillesi, sillä se saattaa voimistaa Javlorin vaikutusta. Sinun tulee myös juoda vettä ja syödä runsaasti kuituja sisältävää ruokaa.

## **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen hoidon aloittamista.

Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen tai mies, sinun tulee käyttää riittävää ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja kolmen kuukauden ajan viimeisen Javlor-annoksen jälkeen.

Javloria ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Javlor-hoidon aikana ei saa imettää.

Jos toivot siittäväsi lapsen, kysy neuvoa lääkäriltäsi. Sinun on ehkä hyvä harkita siittiöiden tallettamista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Javlor saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten väsymystä ja huimausta. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla ilmenee keskittymis- ja reaktiokykyyn vaikuttavia sivuvaikutuksia.

## **3. Miten Javlori käytetään**

### **Annos**

Aikuisten potilaiden suositeltu annos on 320 mg/m<sup>2</sup> (kehon pinta-alan mukaan ja lääkäri laskee annoksen painosi ja pituutesi perusteella). Hoito toistetaan kolmen viikon välein.

Tietyissä tilanteissa lääkärisi muuttaa Javlor-aloitusannosta riippuen iästäsi ja terveydentilastasi:

- jos olet saanut lantion alueen sädehoitoa
- jos sinulla on keskivaikeita tai vaikeita munuaisten toimintahäiriöitä
- jos sinulla on maksan toimintahäiriöitä.

Lääkäri saattaa pienentää Javlor-annosta hoidon aikana, siirtää hoitoa tai keskeyttää hoidon, jos sinulla ilmenee tiettyjä haittavaikutuksia.

## **Antotapa**

Javlorin antaa pätevä terveydenhuollon ammattilainen 20 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona (tiputus laskimoon). Javloria ei saa antaa selkäydinnesteeseen.

Javlor on konsentraatti, joka on laimennettava ennen antamista.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

**Kerro välittömästi lääkärille**, jos saat seuraavia vakavia haittavaikutuksia Javlor-hoidon aikana:

- kuume ja/tai vilunväreet, jotka voivat olla infektion oireita
- rintakipu, joka voi olla sydänkohtauksen oire
- ummetus, joka ei parane ulostuslääkkeillä
- päänsärky, henkisen tilan muutokset, jotka voivat johtaa sekavuuteen ja koomaan, kouristuskohtauksiin, näköhäiriöihin ja verenpaineen nousuun, jotka voivat olla neurologisten häiriöiden (kuten posteriorisen reversiibelinenkefalopatiaoireyhtymän) oireita (ks. kohta 2 ”Varoitukset ja varotoimet”)

**Muita haittavaikutuksia voivat olla:**

**Hyvin yleiset (voi esiintyä useammalla henkilöllä kuin yhdellä 10:stä)**

- vatsakivut, pahoinvointi, oksentelu
- ummetus, ripuli
- suun limakalvotulehdus
- väsymys, lihaskipu
- tuntoaistin menetys
- painon lasku, ruokahalun heikentyminen
- hiustenlähtö
- pistoskohdan reaktiot (kipu, punoitus, turvotus)
- kuume
- veren valkosolujen, punasolujen ja/tai verihiutaleiden vähyys (todetaan verikokeella)
- veren pieninatriumpitoisuus (hyponatremia).

**Yleiset (voi esiintyä 1–10 henkilölläsadasta)**

- vilunväreet, epätavallisen voimakas hikoilu
- allergia, kuivuminen, päänsärky, ihottuma, kutina
- ruoansulatusvaivat, kipu suussa, kipu kielessä, hammaskipu, makuaistin muutokset
- lihasheikkous, kipu leuassa, kipu raajoissa, selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu, luukipu, korvakipu
- huimaus, unettomuus, ohimenevä tajuttomuus
- liikkumisvaikeudet
- nopea syke, noussut verenpaine, laskenut verenpaine
- hengitysvaikeudet, yskä, rintakipu
- käsivarsien, käsien, jalkojen, nilkkojen, säärien tai muiden kehon osien turvotus
- laskimotulehdus.

**Melko harvinaiset (voi esiintyä 1–10 henkilöllätuhannesta)**

- näköhäiriöt
- kuiva iho, ihon punoitus
- lihasten supistushäiriöt
- kurkkukipu, ienvaivat
- painon nousu
- virtsaamisvaikeudet
- korvien soiminen tai surina (tinnitus)
- maksaentsyymiarvojen kohoaminen (todetaan verikokeella)

- antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä, jonka yhteydessä veren natriumpitoisuus pienenee
- kasvainkipu.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisiamahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Javlorinsäilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullossa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (Käyt. viim. tai EXP).

On epätodennäköistä, että valmiste annettaisiin sinulle säilytettäväksi.

Tässä jaksossa ilmoitetut säilytysolosuhteet on tarkoitettu tiedoksi lääketieteen tai terveydenhuollon ammattilaisille.

*Avaamattomat injektiopullot*

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

*Valmis infuusioliuos*

Valmis infuusioliuoksen käytettävä välittömästi.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Javlor sisältää**

- Vaikuttava aine on vinfluniini. Yksi millilitra konsentraattia sisältää 25 mg vinfluniinia (ditartraattina).  
Yksi 2 millilitran injektiopullo sisältää 50 mg vinfluniinia (ditartraattina).  
Yksi 4 millilitran injektiopullo sisältää 100 mg vinfluniinia (ditartraattina).  
Yksi 10 millilitran injektiopullo sisältää 250 mg vinfluniinia (ditartraattina).
- Muu aine on injektioneiteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko**

Javlor on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos. Se toimitetaan kirkkaassa, kumitulpalla suljetussa lasipullossa, jossa on 2 ml, 4 ml tai 10 ml konsentraattia. Jokaisessa pakkauksessa on yksi tai 10 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

## Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltija.

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi { KK.VVVV }**

## Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu/>.

<-----

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

## KÄYTTÖOHJEET

### Yleiset varotoimet lääkkeen valmistelussa ja antamisessa.

Vinfluniini on sytotoksinen syöpälääkevalmiste. Kuten muidenkin mahdollisesti toksisten yhdisteiden suhteen, Javloria käsiteltäessä on noudatettava varovaisuutta. Syöpälääkevalmisteiden asianmukaisia käsittely- ja hävittämismenettelyjä on noudatettava. Kaikissa siirtotoimenpiteissä on tarkasti noudatettava aseptiikkaa, mieluummin käyttämällä pystysuoraa laminaarivirtausta ja vetokaappia. Javloria saa valmistaa ja antaa vain asianmukaisen koulutuksen sytotoksisten aineiden käsittelystä saanut henkilökunta. Raskaana olevat henkilökunnan jäsenet eivät saa käsitellä Javloria. On suositeltavaa käyttää suojakäsineitä, suojalaseja ja suojavaatetusta. Jos liuosta joutuu iholle, iho on pestävä välittömästi huolellisesti saippualla ja vedellä. Jos liuosta joutuu limakalvoille, limakalvot on huuhdeltava perusteellisesti vedellä.

### Konsentraatin laimentaminen

Sekoita laskettua vinfluniiniannosta vastaava määrä Javloria (konsentraattia) 100 millilitran pussiin 9 mg/ml natriumkloridia (0,9 %) sisältävää infuusioliuosta. Myös 50 mg/ml glukoosia (5 %) sisältävää infuusioliuosta voidaan käyttää. Laimennettu liuos tulee suojella valolta siihen asti kunnes se käytetään.

### Antotapa

VAIN laskimonsisäiseen käyttöön.

Vain yhtä käyttökertaa varten.

Kun Javlor-konsentraatti on laimennettu, infuusioliuos annetaan seuraavasti:

- Avaa laskimoyhteys 500 millilitran pussia varten suureen laskimoon, mieluiten kyynärvarren yläosaan, tai keskuslaskimon kautta. Pussi sisältää liuosta, joka sisältää joko natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosia 50 mg/ml (5 %). Vältä kädenselän ja nivelten lähellä olevia laskimoita.
- Aloita laskimonsisäinen infuusio laskimon huuhtelulla käyttämällä puolet 500 ml:n (250 ml) infuusioliuospuusta, joka sisältää joko 9 mg/ml natriumkloridia (0,9 %) tai glukoosia 50 mg/ml (5 %). Anna liuoksen virrata painovoiman avulla.
- Lisää Javlor-infuusioliuos sivuinjektioporttiin, joka on lähinnä 500 ml:n pussia. Javloria laimennetaan edelleen infuusion aikana.
- Infusoi Javlor 20 minuutin kuluessa.
- Tarkista vuotamattomuus usein ja ylläpidä ekstravasaation varotoimenpiteitä koko infuusion ajan.

- Infuusion päätyttyä infusoi loput 250 ml infuusioliuospussista, joka sisältää natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) tai glukoosia 50 mg/ml (5 %) virtausnopeudella 300 ml/t. Laskimo on huuhdeltava aina Javlorin antamisen jälkeen vähintään yhtä suurella määrällä natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) sisältävää infuusioliuosta tai glukoosia 50 mg/ml (5 %) sisältävää infuusioliuosta.

#### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten sytotoksisia lääkevalmisteita koskevien vaatimusten mukaisesti.

#### Säilytysolosuhteet

*Avaamattomat injektiopullot:*

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

#### *Laimennettu liuos:*

Laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilius on todistettu seuraavasti:

- polyeteeni- tai polyvinylikloridi-infusio-pussissa valolta suojattuna korkeintaan kuusi päivää jääkaapissa (2°C – 8°C) tai korkeintaan 24 tuntia 25°C:ssa
- polyeteeni- tai polyvinylikloridi-infusio-asetissa valolle altistettuna 25°C:ssa korkeintaan yhden tunnin ajan.

Mikrobiologisesta näkökulmasta valmiste on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen. Jos laimennettua valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttövalmiin valmisteen säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika on normaalisti korkeintaan 24 tuntia 2°C–8°C:ssa, ellei valmistetta ole laimennettu valvotuissa ja vahvistetuissa aseptisissä olosuhteissa.