

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Javlor 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml kontsentraati sisaldab 25 mg vinfluniini (ditartraadina).

Üks 2 ml viaal sisaldab 50 mg vinfluniini (ditartraadina).

Üks 4 ml viaal sisaldab 100 mg vinfluniini (ditartraadina).

Üks 10 ml viaal sisaldab 250 mg vinfluniini (ditartraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Läbipaistev, värvitu kuni kahvatukollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Javlor on näidustatud kasutamiseks täiskasvanutel monoteraapiana uroteeli kaugelearenenud või metastaatilise transitoorakulise kartsinoomi puhul pärast eelneva platinasisaldusega ravimite kasutamise ebaõnnestumist.

Vinfluniini efektiivsust ja ohutust ei ole uuritud patsientidel, kellel sooritusvõime ≥ 2 .

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Vinfluniinravi tuleb alustada vähivastast kemoteraapiat hästi tundva arsti kontrolli all.

Enne iga ravitsükli tuleb teha kliinilise vere põhjalik uurimine, et kontrollida neutrofiilide absoluutarvu (ANC), trombotsüüte ja hemoglobiini, kuna neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja aneemiat on vinfluniini sagedased kõrvaltoimed.

Annustamine

Soovitatakse manustada 320 mg/m² vinfluniini 20-minutiliste intravenoossete infusioonidena iga 3 nädala järel.

Juhul, kui WHO/ECOG sooritusvõime (PS) on 1 või PS on 0 ja patsient on eelnevalt saanud vaagnapiirkonna kiiritusravi, peaks ravi algannus olema 280 mg/m². Juhul, kui esimese ravitsükli ajal ei teki mingisugust hematoloogilist toksilisust, mis põhjustab ravi edasilükkamist või annuse vähendamist, tuleks annust järgmiste ravitsüklike ajal suurendada väärtuseni 320 mg/m² manustatuna iga 3 nädala järel.

Soovitavad ravimid samaaegseks kasutamiseks

Kõhukinnisuse tekke vältimiseks on 1.–5. või 7. päeval pärast vinfluniini manustamist soovitatav kasutada lahtisteid ja pidada suukaudset hüdratsiooni tagavat dieeti (vt lõik 4.4).

Annuse manustamise edasilükkamine või ravi katkestamine toksilisuse korral

Tabel 1: Annuse manustamise edasilükkamine järgnevatiks ravitsüklikeks toksilisuse korral:

Toksilisus	Manustamine ravitsükli 1. päeval
Neutropeenia ($ANC < 1000/mm^3$) või trombotsütopeenia (trombotsüütide arv $< 100\,000/mm^3$)	- Lükata edasi kuni taastumiseni ($ANC \geq 1000/mm^3$ ja trombotsüütide arv $\geq 100\,000/mm^3$) ja kohandada vajadusel annust (vt tabel 2) - Katkestada ravi, kui taastumist pole 2 nädala jooksul toimunud
Organtoksilisus: mõõdukas, raske või eluohtlik	- Lükata edasi kuni taastumiseni, kerge toksilisusega või ilma, või kuni organtoksilisuse aste on sama, mis enne ravi, ja kohandada vajadusel annust (vt tabel 2) - Katkestada ravi, kui taastumist pole 2 nädala jooksul toimunud
Patsiendid, kellel on anamneesis müokardiinfarkt või stenokardia, võib esineda südamelihase isheemiat	- Katkestamine

Annuse kohandamine toksilisuse korral

Tabel 2: Annust tuleb kohandada järgmistel juhtudel:

Toksilisus	Annuse kohandamine				
	Vinfluniini algannus $320\,mg/m^2$			Vinfluniini algannus $280\,mg/m^2$	
(NCI CTC v 2.0)*	Esimene sündmus	2. järjestikune sündmus	3. järjestikune sündmus	Esimene sündmus	2. järjestikune sündmus
Neutropeenia 4. aste ($ANC < 500/mm^3$) > 7 päeva	$280\,mg/m^2$	$250\,mg/m^2$	Lõplik ravi ärajätmine	$250\,mg/m^2$	Lõplik ravi ärajätmine
Febriilne neutropeenia ($ANC < 1000/mm^3$ ja palavik $\geq 38,5\,^{\circ}C$)					
Mukosiit või kõhukinnisuse 2. aste ≥ 5 päeva või aste ≥ 3 suvalise kestusega ¹					
Toksilisuse aste ≥ 3 (raske või eluohtlik) (v.a 3. astme iiveldus või oksendamine ²)					

*Riiklik Vähiinstituut, ühtsed toksilisuse kriteeriumid, 2.0 versioon (National Cancer Institute, Common Toxicity criteria, NCI – CTC v 2.0)

¹ NCI CTC 2. astme kõhukinnisust määratletakse kui lahtisteid nõudvat seisundit, 3. astet kui kõhukinnisust, mis nõuab defekatsiooni manuaalset soodustamist või klistiiri, 4. astet kui soolesulgust või toksilist soole laienemist. Mukosiidi 2. aste on „mõõdukas“, 3. aste on „raske“ ja 4. aste on „eluohtlik“.

² NCI CTC 3. astme iivelduse puhul pole märkimisväärset manustamist vaja, nõuab intravenoosseid vedelikke. 3. astme oksendamine hõlmab ≥ 6 episoodi 24 tunnise eelravi jooksul; või nõuab intravenoosseid vedelikke.

Eripopulatsioonid

Maksakahjustus

Farmakokineetika ja taluvuse I faasi uuring muutunud maksafunktsioone näitavate testitulemustega patsientidel on lõpule viidud (vt lõik 5.2). Vinfluniini farmakokineetika neil patsientidel ei olnud muutunud; siiski, põhinedes maksa bioloogiliste parameetrite (gammaglutamüültransferaas (GGT), transaminaasid, bilirubiin) muutustele vinfluniini manustamise järgselt, on soovitatavad annused järgmised:

- annust ei ole vaja kohandada järgmistel patsientidel:
 - kellel on protrombiini aeg $> 70\%$ NV (normaalväärtus) ja kellel esineb vähemalt üks järgmistest kriteeriumidest: ULN (normi ülemine piir) $< \text{bilirubiin} \leq 1,5 \times ULN$ ja/või $1,5 \times ULN < \text{transaminaasid} \leq 2,5 \times ULN$ ja/või $ULN < \text{gamma-glutamüültransferaas (CGT)} \leq 5 \times ULN$;
 - kellel on transaminaasid $\leq 2,5 \times ULN$ ($< 5 \times ULN$ ainult maksametastaaside korral);
- soovitatav vinfluniini annus 250 mg/m^2 kord 3 nädala jooksul on kerge maksakahjustusega patsientidel (A-astme Child-Pugh) või patsientidel, kellel on protrombiini aeg $\geq 60\%$ NV ja $1,5 \times ULN < \text{bilirubiin} \leq 3 \times ULN$ ning kellel esineb vähemalt üks järgmistest kriteeriumidest: transaminaasid $> ULN$ ja/või $GGT > 5 \times ULN$.
- soovitatav vinfluniini annus 200 mg/m^2 kord 3 nädala jooksul on mõõduka maksakahjustusega patsientidel (B-astme Child-Pugh) või patsientidel, kellel on protrombiini aeg $\geq 50\%$ NV ja bilirubiin $> 3 \times ULN$, transaminaasid $> ULN$ ja $GGT > ULN$.

Vinfluniini ei ole hinnatud patsientidel, kellel oli raske maksakahjustus (C-astme Child-Pugh), ega patsientidel, kellel oli protrombiini aeg $< 50\%$ NV või bilirubiin > 5 korda üle normi ülemise piiri või kellel isoleeritud transaminaasid olid > 6 korda üle normi ülemise piiri ($5 \times ULN$ ainult maksametastaaside korral) või $CGT > 15$ korda üle normi ülemise piiri.

Neerukahjustus

Kliinilistesse uuringutesse lülitati patsiendid, kellel $CrCl$ (kreatiniini kliirens) $> 60 \text{ ml/min}$ ning raviti soovitatud annustega.

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel ($40 \text{ ml/min} \leq CrCl \leq 60 \text{ ml/min}$) on soovitatav annus 280 mg/m^2 kord 3 nädala jooksul.

Raske neerukahjustusega patsientide ($20 \text{ ml/min} \leq CrCl < 40 \text{ ml/min}$) soovitatav annus on 250 mg/m^2 kord 3 nädala jooksul. (vt lõik 5.2).

Toksilisuse ilmnemisel tuleb annust kohandada edasiste ravitsüklite jaoks vastavalt allpool toodud tabelile 3.

Eakad (≥ 75 aastased)

Alla 75 aasta vanuste patsientide puhul ei ole vaja annuseid eale vastavalt modifitseerida (vt lõik 5.2).

Vähemalt 75 aastastele patsientidele on soovitatavad annused järgmised:

- 75 kuni 80 aastastele 280 mg/m^2 kord 3 nädala jooksul;
- 80 aastastele ja vanematele 250 mg/m^2 kord 3 nädala jooksul.

Toksilisuse ilmnemisel tuleb annust edasiste ravitsüklite jaoks vastavalt tabelile 3 kohandada:

Tabel 3: Annuse kohandamine neerukahjustusega või eakatel patsientidel toksilisuse korral

Toksilisus (NCI CTC v 2.0)*	Annuse kohandamine			
	Vinfluniini algannus 280 mg/m ²		Vinfluniini algannus 250 mg/m ²	
	Esimene sündmus	2. järjestikune sündmus	Esimene sündmus	2. järjestikune sündmus
Neutropeenia 4. aste (ANC < 500/mm ³) > 7 päeva	250 mg/m ²	Lõplik ravi ärajätmine	225 mg/m ²	Lõplik ravi ärajätmine
Febriilne neutropeenia (ANC < 1000/mm ³ ja palavik ≥ 38,5 °C)				
Mukosiit või kõhukinnisuse 2. aste ≥ 5 päeva või aste ≥ 3 suvalise kestusega ¹				
Toksilisuse aste ≥ 3 (raske või eluohlik) (v.a 3. astme iiveldus või oksendamine ²)				

*Riiklik Vähiinstituut, ühtsed toksilisuse kriteeriumid, 2.0 versioon (National Cancer Institute, Common Toxicity criteria, NCI – CTC v 2.0)

¹ NCI CTC 2. astme kõhukinnisust määratletakse kui lahtisteid nõudvat seisundit, 3. astet kui kõhukinnisust, mis nõuab defekatsiooni manuaalset soodustamist või klistiiri, 4. astet kui soolesulgust või toksilist soole laienemist. Mukosiidi 2. aste on „mõõdukas“, 3. aste on „raske“ ja 4. aste on „eluohlik“.

² NCI CTC 3. astme iivelduse puhul pole märkimisväärt manustamist vaja, nõuab intravenoosseid vedelikke. 3. astme oksendamine hõlmab ≥ 6 episoodi 24 tunnise eelravi jooksul; või nõuab intravenoosseid vedelikke.

Lapsed

Kasutamine lastel – Javlor'i kasutamine lastel ei ole näidustatud.

Manustamisviis

Enne ravimi käsitsemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Javlor tuleb enne manustamist lahjendada. Javlor on mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks. Manustamiseelse lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

Javlor'i TOHIB manustada AINULT veenisiseselt.

Javlor'i tuleb manustada 20-minutilise veenisise infusiooniga ning seda EI TOHI manustada kiire veenisese boolusena.

Vinfluniini manustamiseks võib kasutada nii perifeerset kui tsentraalset kateetrit. Perifeerse veeni kaudu infundeerimisel võib vinfluniin põhjustada veeniärritust (vt lõik 4.4). Peente või skleroseerunud veenide, lümfödeemi või sama veeni hiljutise punktsiooni korral võiks eelistada tsentraalset kateetrit. Ekstrasatsiooni vältimiseks on enne infusiooni algust oluline veenduda, et nõel on korralikult veenis.

Veeni loputamiseks tuleb lahustatud kujul Javlor'i manustamise järgselt alati manustada vähemalt sama kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahust.

Täpsemaid manustamiseelse lahjendamise juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või vinka alkaloidide suhtes.

Hiljutine (2 eelneva nädala jooksul) või käimasolev raske infektsioon.

ANC baasväärtus $< 1500/\text{mm}^3$ esmakordsel manustamisel, ANC baasväärtus $< 1000/\text{mm}^3$ järgnevatel manustamiskordadel (vt lõik 4.4).

Trombotsüütide arv $< 100\,000/\text{mm}^3$ (vt lõik 4.4)

Imetamine (vt lõik 4.6)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogiline toksilisus

Vinfluniini sagedased kõrvaltoimed on neutropeenia, leukopeenia, aneemia ja trombotsütopeenia.

Enne iga ravitsükli tuleb teostada kliinilise vere analüüs, et kontrollida ANC, trombotsüütide ja hemoglobiini väärtust (vt lõik 4.3).

Vinfluniini manustamine on vastunäidustatud patsientidel, kelle ANC baasväärtus $< 1500/\text{mm}^3$ või trombotsüütide arv $< 100\,000/\text{mm}^3$. Järgnevad manustamiskorrad on vastunäidustatud patsientidel, kelle ANC baasväärtus $< 1000/\text{mm}^3$ või trombotsüütide arv $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Hematoloogilise toksilisusega patsientidel tuleb annust vähendada (vt lõik 4.2).

Seedetrakti häired

15,3% ravitud patsientidest esines vähemalt 3. astme kõhukinnisus. NCI CTC 3. astet määratletakse kui kõhukinnisust, mis nõuab defekatsiooni manuaalset soodustamist või klistiiri, 4. astme kõhukinnisust määratletakse kui soolesulgust või toksilist soole laienemist. Kõhukinnisus on pöörduv ja seda saab ennetada ravitsükli 1. – 5. või 7. päeval eridieedi abil, rakendades nt suukaudset hüdratsiooni ning tarbides kiudainerikast toitu ning manustades lahtisteid, nagu stimuleerivad lahtistid või väljaheite pehmedajad. Kõrge kõhukinnisuse tekkeriskiga patsiendid (samaaegne ravi opiaatidega, peritoneaalkartsinoomid, massid kõhuõõnes, eelnev raske operatsioon kõhuõõnes) peaksid 1. – 7. päevani kord päevas enne hommikusööki saama osmootset lahtistit.

Juhul, kui 2. astme kõhukinnisus, mis nõuab lahtisteid, kestab 5 päeva või rohkem või tekib ≥ 3 . astme kõhukinnisus, tuleb vinfluniini annust kohandada (vt lõik 4.2).

Juhul, kui tekib ≥ 3 . astme seedetrakti toksilisus (v.a. oksendamine või iiveldus) või mukosiit (2. astme mukosiit 5 päeva või rohkem või ≥ 3 . astme mukosiit), tuleb annust kohandada. 2. aste on „mõõdukas“, 3. aste on „raske“ ja 4. aste on „eluohulik“ (vt lõik 4.2 tabel 2).

Südame häired

Pärast vinfluniini manustamist on QT-intervalli pikenemist täheldatud harva. See võib põhjustada sagedamini ventrikulaarseid arütmiaid, kuigi vinfluniini manustamise puhul pole ventrikulaarseid arütmiaid täheldatud. Siiski tuleb vinfluniini kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on suurenenud proarütmiline risk (nt kongestiivne südamepuudulikkus, QT-intervalli pikenemine anamneesis, hüpokaleemia) (vt lõik 4.8). Kahe või enama QT-QTc intervalli pikendava ravimi samaaegne manustamine pole soovitatav (vt lõik 4.5).

Erilist tähelepanu on vaja juhul, kui vinfluniini manustatakse patsientidele, kellel on anamneesis müokardiinfarkt/isheemia või stenokardia (vt lõik 4.8). Tekkida võivad südame isheemilised sündmused, eriti patsientidel, kellel on veel avastamata südamehaigus. Seega peab arst Javlor'i saavaid patsiente hoolikalt jälgima võimalike südamega seotud sündmuste suhtes. Südamehaiguse anamneesiga patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik ning regulaarselt tuleb hinnata ravimiga kaasneva riski ja kasu suhet. Patsientidel, kellel tekib südamelihase isheemia, tuleks kaaluda Javlor-ravi katkestamist.

Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom (PRES)

Pärast vinfluniini manustamist on täheldatud PRESi juhtumeid.

Tüüpilised kliinilised sümptomid on, erinevate astmetega: neuroloogilised (peavalu, segasus, krampid, nägemishäired), süsteemsed (hüpertooniatõbi) ja seedetrakti puudutav (iiveldus, oksendamine).

Radioloogilised tunnused on aju posterioorse piirkonna valgeaine kahjustus. Patsientidel, kellel on tekkimas PRESi sümptomid, tuleks jälgida vererõhku. Diagnoosi kinnitamiseks on soovitatav teha aju pildidiagnostika.

Pärast ravi katkestamist kaovad kliinilised ja radioloogilised sümptomid kiiresti kõrvalnähtudeta. Vinfluniini manustamise katkestamist tuleks kaaluda patsientidel, kellel on tekkinud PRESi neurooloogilised tunnused (vt lõik 4.8).

Hüponatreemia

Vinfluniini kasutamise juures on täheldatud tõsist hüponatreemiat, sealhulgas juhtumeid, mille põhjuseks on antidiureetilise hormooni liignõrhistuse sündroom (SIADH) (vt lõik 4.8). Seega on vinfluniiniga ravi ajal soovituslik regulaarselt jälgida naatriumi taset seerumis.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel tuleb soovitatavat annust vähendada (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel tuleb soovitatavat annust vähendada (vt lõik 4.2).

Eakad (≥ 75 aastased)

75 aastastel ja vanematel patsientidel tuleb soovitatavat annust vähendada (vt lõik 4.2).

Koostoimed

Vinfluniini koosmanustamist CYP3A4 tugevate inhibiitorite või tugevate indutseerijatega tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Manustamine

Jaylor'i intratekaalne manustamine võib lõppeda surmaga.

Infundeerituna perifeersesse veeni võib vinfluniin põhjustada 1. astme (22% patsientidest, 14,1% tsüklitest), 2. astme (11,0% patsientidest, 6,8% tsüklitest) või 3. astme (0,8% patsientidest, 0,2% tsüklitest) veeniärritust. Kõikidel juhtudel laheneb veeniärritus kiiresti, ilma et ravi tuleks katkestada. Järgida tuleks lõigus 6.6 kirjeldatud manustamisjuhiseid.

Kontratseptsioon

Viljakas eas mehed ja naised peavad ravi ajal ja vastavalt kuni 4 ja 7 kuud pärast vinfluniini viimast manustamist kasutama efektiivset kontratseptsioonimeetodit (vt lõik 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

In vitro uuringud on näidanud, et vinfluniinil ei olnud indutseerivat toimet ensüümide CYP1A2, CYP2B6 ega CYP3A4 aktiivsusele ega inhibeerivat toimet ensüümide CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP3A4 aktiivsusele.

In vitro uuringud on näidanud, et vinfluniin on Pgp-substraat, nagu teisedki vinka alkaloidid, kuid on madalama afiinsusega. Seega on kliiniliselt olulised koostoimed ebatõenäolised.

Vinfluniini kombineerimisel tsisplatiini, karboplatiini, kapetsitabiini ja gemitsitabiiniga ei täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid.

Patsientidel, kes manustasid vinfluniini koos doksorubitsiiniga, ei täheldatud farmakokineetilist koostoimet. Seda kombinatsiooni seostatakse aga märkimisväärselt kõrge hematoloogilise toksilisuse riskiga.

I faasi uuring, milles hinnati ketokonasooli (tugev CYP3A4 inhibiitor) toimet vinfluniini farmakokineetikale näitas, et ketokonasooli (400 mg suu kaudu kord päevas 8 päeva) samaaegne manustamine tõstis vinfluniini ja selle metaboliidi 4Odeatsetüülvinfluniini (DVFL) ekspositsiooni veres vastavalt 30% ja 50%.

Seetõttu tuleb vältida tugevate CYP3A4 inhibiitorite (ritonavir, ketokonasool ja itrakonasool, samuti greibimahl) või indutseerijate (nt rifampitsiin ja liht-naistepuna) samaaegset kasutamist vinfluniiniga,

kuna need võivad suurendada või vähendada vinfluniini ja DVFL kontsentratsiooni (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Vinfluniini samaaegset kasutamist teiste QT/QTc intervalli pikendavate ravimpreparaatidega tuleb vältida (vt lõik 4.4)

Täheldati farmakokineetilist koostoimet vinfluniini ja pegüleeritud/liposomaalse doksorubitsiini vahel, mis andis tulemuseks vinfluniini ekspositsiooni suurenemise 15 – 30% ning doksorubitsiini AUC 2 – 3 kordse vähenemise, samas ei tekkinud muutusi doksorubitsinooli metaboliitide kontsentratsioonides. Vastavalt *in vitro* uuringule võivad sellised muutused olla seotud vinfluniini adsorptsiooniga liposoomides ning mõlema komponendi modifitseeritud jaotuvusega veres. Seetõttu tuleb seda tüüpi kombinatsiooni kasutamisel olla ettevaatlik.

In vitro uuringu põhjal võib oletada koostoimet paklitakseeli ja dotsetakseeli (CYP3 substraadid) vahel (vinfluniini metabolismi kerge inhibeerumine). Uuringuid vinfluniini ja nende ühendite kombinatsiooniga ei ole veel läbi viidud.

Opioidide samaaegne manustamine võib suurendada kõhukinnisuse tekkeriski.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Meeste ja naiste kontratseptsioon

Vinfluniini genotoksilise potentsiaali tõttu (vt lõik 5.3) peavad nii mees- kui naispatsiendid peavad kasutama adekvaatseid ja efektiivseid kontratseptiivseid meetmeid ravi ajal ja kuni 4 kuud pärast ravi katkestamist meeste puhul ning 7 kuud pärast ravi katkestamist naiste puhul.

Rasedus

Puudub informatsioon vinfluniini kasutamise kohta rasedatel naistel. Uuringud loomadel näitasid embrüotoksilist ja teratogeenset toimet (vt 5.3). Loomkatsetest saadud tulemuste ja toote farmakoloogiliste toimete põhjal kaasneb ravimi kasutamisega tõenäoliselt riske embrüole ja lootele. Seetõttu ei tohi vinfluniini raseduse ajal kasutada, kui see pole hädavajalik. Kui naine jääb ravi ajal rasedaks, tuleb patsiendile selgitada sündimata lapsele mõjuvaid riske ning naist tuleb hoolikalt jälgida. Kaaluda tuleb geneetiku konsultatsiooni vajadust. Geneetiku konsultatsioon on vajalik ka patsientidele, kes pärast ravi last saada soovivad.

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja kuni 7 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

On teadmata, kas vinfluniin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Väga kahjulike toimete võimalikkuse tõttu lootele on rinnaga toitmine vinfluniin-ravi ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Enne ravi algust tuleks patsiendile pakkuda konsultatsiooni sperma konserveerimise osas, kuna vinfluniini puhul on võimalik pöördumatu viljatuse teke.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid toimete kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole läbi viidud. Siiski on Javloriga seoses täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid: väsimus, uimasus, pearinglus, nägemishäired ja minestus (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb soovitada ilma tervishoiutöötaja soovituseta mitte autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kahes II ja ühes III faasi uuringus uroteeli transitoorakulise kartsinoomiga patsientidel täheldati kõige sagedamini järgmisi kõrvaltoimeid (450 vinfluniin-ravi saanud patsienti): hematoloogilised häired – peamiselt neutropeenias ja aneemia; seedetrakti häired – eriti kõhukinnisus, isutus, iiveldus, stomatiit/mukosiit, oksendamine, kõhuvalu ja kõhulahtisus; üldised häired - astenia/jõuetus.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on loetletud allpool organsüsteemi klasside kaupa, arvestades sagedust ja raskusastet (NCI CTC versioon 2.0). Kõrvaltoimete sagedus on esitatud järgmisi põhimõtteid järgides: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed uroteeli transitoorakulise vähiga patsientidel, kes said ravi vinfluniiniga

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed	Halvim NCI hinnang patsiendi kohta (%)	
			Kõik raskusastmed	Raskusaste 3. – 4.
Infektsioonid ja infestatsioonid:	Sage	Neutropeeniline infektsioon	2,4	2,4
		Infektsioonid (viirus-, bakteriaalsed, fungaalsed)	7,6	3,6
	Aeg-ajalt	Neutropeeniline sepsis	0,2	0,2
Healoomuline, pahaloomuline ja täpsustamata kasvaja	Aeg-ajalt	Kasvaja valu ^a	0,2	0,2
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutropeenias	79,6	54,6
		Leukopeenia	84,5	45,2
		Aneemia	92,8	17,3
		Trombotsütopeenia	53,5	4,9
	Sage	Febriilne neutropeenias	6,7	6,7
Immuunsüsteemi häired	Sage	Ülitundlikkus	1,3	0,2
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Antidiureetilise hormooni liigrituse sündroom (SIADH) ^a	0,4	0,4
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Hüponatreemia	39,8	11,7
		Isu vähenemine	34,2	2,7
	Sage	Dehüdratsioon	4,4	2,0
Psühhiaatrilised häired	Sage	Insomnia	5,1	0,2
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Perifeerne sensoorne neuropaatia	11,3	0,9
		Sünkoop	1,1	1,1
		Peavalu	6,2	0,7
		Pearinglus	5,3	0,4
		Neuralgia	4,4	0,4
		Düsgeusia	3,3	0
		Neuropaatia	1,3	0
	Aeg-ajalt	Perifeerne motoorne neuropaatia	0,4	0
	Harulda-ne	Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom ^a	0,03 ^b	0,03 ^b

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed	Halvim NCI hinnang patsiendi kohta (%)	
			Kõik raskusastmed	Raskusaste 3. – 4.
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemise hägustumine	0,4	0
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Kõrvavalu	1,1	0
Südamete häired	Aeg-ajalt	Vertiigo	0,9	0,4
		Tinnitus	0,9	0
	Sage	Tahhükardia	1,8	0,2
	Aeg-ajalt	Müokardi isheemia	0,7	0,7
		Müokardiinfarkt	0,2	0,2
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpertensioon	3,1	1,6
		Venoosne tromboos ^c	3,6	0,4
		Flebiit	2,4	0
		Hüpotensioon	1,1	0,2
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe	4,2	0,4
		Köha	2,2	0
	Aeg-ajalt	Äge respiratoorse distressi sündroom	0,2	0,2
		Farüngolarüingeaalne valu	0,9	0
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhukinnisus	54,9	15,1
		Kõhuvalu	21,6	4,7
		Oksendamine	27,3	2,9
		Iiveldus	40,9	2,9
		Stomatiit	27,1	2,7
		Diarröa	12,9	0,9
	Sage	Iileus	2,7	2,2
		Düsfaagia	2,0	0,4
		Suuõõne kahjustused	4,0	0,2
		Düspepsia	5,1	0,2
	Aeg-ajalt	Odünofaagia	0,4	0,2
		Maohäired	0,8	0
		Ösofagiit	0,4	0,2
		Igemekahjustused	0,7	0
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Alopeetsia	28,9	NA
	Sage	Lööve	1,8	0
		Urtikaaria	1,1	0
		Sügelus	1,1	0
		Hüperhidroos	1,1	0
	Aeg-ajalt	Kuiv nahk	0,9	0
		Erüteem	0,4	0
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Müalgia	16,7	3,1
	Sage	Lihasnõrkus	1,8	0,7
		Artralgia	7,1	0,4
		Seljavalu	4,9	0,4
		Lõuavalu	5,6	0
		Valu jäsemes	2,4	0
		Luuvalu	2,9	0
		Muskuloskeetaalne valu	2,7	0,2
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus	0,2	0,2
	Väga sage	Asteenia/jõuetus	55,3	15,8
		Süstekoha reaktsioon	26,4	0,4

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed	Halvim NCI hinnang patsiendi kohta (%)	
			Kõik raskusastmed	Raskusaste 3. – 4.
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Püreeksia	11,7	0,4
	Sage	Valu rinnus	4,7	0,9
		Külmavärinad	2,2	0,2
		Valu	3,1	0,2
		Turse	1,1	0
	Aeg-ajalt	Ekstravasatsioon	0,7	0
Uuringud	Väga sage	Kaalulangus	24,0	0,4
	Aeg-ajalt	Transaminaaside tõus	0,4	0
		Kaalutõus	0,2	0

^a negatiivsetest reaktsioonidest on teavitatud turuletulekujärgse kogemuse põhjal

^b sagedus on arvatud mitte-TCCU kliinilise katse põhjal

^c hõlmab järgmist: flebiit (2,4%), süvaveenide tromboos (0,4%), pindmine flebiit (0,2%), tromboflebiit (0,2%) ja pindmine tromboflebiit (0,2%)

Kõrvaltoimed kõikide näidustuste puhul

Potentsiaalselt rasked kõrvaltoimed patsientidel, kellel on uroteeli kartsinoom ja muu näidustusest erinev haigus, ning kõrvaltoimed, mis on vinka alkaloidide klassi kõrvaltoimeteks, on toodud allpool:

Vere ja lümfisüsteemi häired

43,8% patsientidest täheldati 3. või 4. astme neutropeeniat. Harvem esines rasket aneemiat ja trombotsütopeeniat (vastavalt 8,8% ja 3,1%). 5,2% patsientidest täheldati febrilset neutropeeniat, milleks loeti ANC < 1000/mm³ ja palavikku ≥ 38,5 °C ilma mikrobioloogiliselt kinnitatud infektsioonita (NCI CTC versioon 2.0). 2,8% patsientidest täheldati 3. või 4. astme neutropeeniaga infektsiooni.

Kokku suri neutropeeniaga kaasneva tüsistuse ajal infektsiooni tõttu 8 patsienti (0,6% ravi saanud populatsioonist).

Seedetrakti häired

Kõhukinnisus on vinka alkaloidide klassiefekt: 11,8% patsientidest tekkis vinfluniini ravi ajal raske kõhukinnisus. 1,9% patsientidest teatati 3. – 4. astme iileusest, mis oli ravi korral pöörduv.

Kõhukinnisust ravitakse medikamentoosselt (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi häired

Perifeerne sensoorne neuropaatia on vinka alkaloidide klassiefekt: 0,6% patsientidel tekkis 3. astme perifeerne sensoorne neuropaatia. Uuringu ajal lahenesid kõik juhud.

Teatatud on haruldastest posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroomi juhtumitest (vt lõik 4.4).

Kardiovaskulaarsed häired

Südame toimed on vinka alkaloidide klassiefekt. 0,5% patsientidest tekkis müokardiinfarkt või isheemia; enamikul neist oli eelnevalt diagnoositud kardiovaskulaarne haigus või selle riskifaktorid. Üks patsient suri müokardiinfarkti ja teine südameseiskuse tõttu.

Pärast vinfluniini manustamist on QT-intervalli pikenemist täheldatud harva.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

3,2% patsientidest tekkis düspnoe, kuid see oli harva raske (3. – 4. aste: 1,2%).

Teatati bronhospasmi tekkest ühel muu näidustuse (ei olnud uroteeli transitoorakuline kartsinoom) tõttu vinfluniini saanud patsiendil.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Peamine vinfluniini üledoosist tingitud toksiline toime on luuüdi supressioon, millega kaasneb risk raske infektsiooni tekkeks.

Vinfluniini üleannustamise puhuks ei ole teadaolevat antidooti. Üleannustamise korral tuleb patsienti hoida spetsialiseeritud osakonnas ning tema elulisi näitajaid tuleb hoolikalt jälgida. Rakendada tuleb muid sobivaid meetmeid, nt vereülekanded, antibiootikumide ja kasvufaktorite manustamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antineoplastilised ained, vinka alkaloidid ja analoogid, ATC-kood: L01CA05

Toimemehhanism

Vinfluniin seondub tubuliiniga vinka sidumiskohtades või nende lähedal, pärssides selle polümerisatsiooni mikrotuubulitesse, mis põhjustab treadmilling'u supressiooni, mikrotuubulite dünaamika katkemist, rakkude mitoosi peatumise ja apoptoosi indutseerimise. Hiirtel *in vivo* teostatud uuringutes oli manustatud vinfluniinil märkimisväärne kasvavastane aktiivsus mitmesuguse inimese ksenosiirikute vastu nii elulemuse pikendamise kui kasvaja kasvu inhibeerimise kaudu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ühes III ja kahes II faasi uuringus näidati Javlor'i kasutamise sobivust kaugelearenenud või uroteeli metastaatilise transitoorakulise vähi korral teisese ravimina eelneva plaatina sisaldava raviskeemi ebaefektiivsuse korral.

Kahes mitmekeskuselises avatud ühe uuringugrupiga II faasi kliinilises uuringus raviti vinfluniiniga kokku 202 patsienti.

Mitmekeskuselises avatud kontrollitud III faasi kliinilises uuringus randomiseeriti 253 patsienti vinfluniin + BSC (parim toetav ravi) gruppi ja 117 patsienti BSC gruppi. Keskmine üldine elulemus ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis oli 6,9 kuud (vinfluniin + BSC) võrrelduna 4,6 kuuga (BSC), kuid see erinevus ei saavutanud statistilist tähtsust; riskitegur 0,88 (95% CI 0,69; 1,12). Statistiliselt olulist mõju oli aga märgata progressioonivabale elulemusele (PFS). Keskmine PFS oli 3,0 kuud (vinfluniin + BSC) võrrelduna 1,5 kuuga (BSC) ($p=0,0012$).

Lisaks näitas ITT-populatsioonil teostatud eelnevalt täpsustatud mitme muutujaga analüüs, et vinfluniinil oli statistiliselt oluline ravitoime ($p = 0,036$) üldisele elulemusele, kui arvestati prognostilisi faktoreid (PS, vistseraalne haaratus, alkaalne fosfataas, hemoglobiin, vaagnapiirkonna kiiritusravi); riskitegur 0,77 (95% CI 0,61; 0,98). Statistiliselt oluliselt erinevat mõju üldisele elulemusele ($p=0,040$) oli märgata ka uuringusse sobivas populatsioonis (mis välistas 13 patsienti, kes olid ravieelselt protokollil kliiniliselt oluliselt rikkunud ega sobinud ravimiseks); riskitegur 0,78 (95% CI 0,61; 0,99). Seda peetakse efektiivsuse analüüsi jaoks kõige asjakohasemaks populatsiooniks, kuna peegeldab kõige otsemalt ravikavatsuslikku populatsiooni.

Efektiivsust oli näha nii eelnevalt tsisplatiini kasutanud või ka mittekasutanud patsientidel. Uuringusse sobivas populatsioonis näitas allrühma analüüs vastavalt eelnevale tsisplatiini kasutamisele võrrelduna BSC'ga üldise elulemuse (OS) puhul eelneval tsisplatiini mittekasutamisel riskitegurit (HR) (95% CI) = [0,64 (0,40 – 1,03); $p=0,0821$] ning eelneval tsisplatiini kasutamisel riskitegurit (95% CI) = [0,80 (0,60 – 1,06); $p=0,1263$]. Prognostilisi tegureid arvesse võttes näitas OS analüüs eelnevalt tsisplatiini kasutanud või mittekasutanud patsientide allrühmades vastavalt riskitegurit (95% CI) = [0,53 (0,32 – 0,88); $p=0,0143$] ja (95% CI) = [0,70 (0,53 – 0,94); $p=0,0174$]. Allrühma analüüsis, mis võrdles eelnevat tsisplatiini kasutamist ja BSC kasutamist progressioonivaba elulemuse (PFS) eesmärgil, olid tulemused järgmised: eelneval tsisplatiini mittekasutamisel HR (95% CI) = [0,55 (0,34 – 0,89); $p=0,0129$] ning eelneval tsisplatiini kasutamisel HR (95% CI) = [0,64 (0,48

– 0,85); $p=0,0040$]. Prognostilisi tegureid arvesse võttes näitasid PFS analüüsid eelnevalt tsisplatiini kasutanud ja mittekasutanud patsientide allrühmades vastavalt riskitegurit (95% CI) = $[0,51(0,31 - 0,86)$; $p=0,0111$] ja (95% CI) = $[0,63(0,48 - 0,84)$; $p=0,0016$].

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Javloriga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta ureetra ja põie kartsinoomi ning rinna kartsinoomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Vinfluniini farmakokineetika on vähipatsientidele manustatud annuste (30 mg/m^2 kuni 400 mg/m^2) piires lineaarne.

Vere ekspositsioon vinfluniinile (AUC) korreleerus märkimisväärselt leukopeenia, neutropeenia ja jõuetuse raskusastmega.

Jaotumine

Vinfluniin seondub inimese vereplasma valkudega mõõdukalt ($67,2 \pm 1,1\%$), vinfluniini kontsentratsioonide suhe plasmas ja täisveres on $0,80 \pm 0,12$. Vinfluniin seondub peamiselt suure tihedusega lipoproteiinide ja seerumi albumiiniga ning patsientidel täheldatud vinfluniini kontsentratsioonide juures on see küllastamata. Seonduvus alfa-1 happelise glükoproteiiniga ja trombotsüütidega on ebaoluline ($< 5\%$).

Lõplik jaotusruumala on suur – 2422 ± 676 liitrit ($u \ 35 \text{ l/kg}$), mistõttu võib oletada suurt jaotusruumala kudedesse.

Biotransformatsioon

Kõik tuvastatud metaboliidid moodustatakse isoensüümi CYP3A4 poolt, v.a. 4-O-deatsetüülvinfluniin (DVFL), mis on ainus aktiivne metaboliit ning peamine metaboliit veres, mille moodustavad mitmed esteraasid.

Eritumine

Vinfluniin elimineeritakse pärast mitmeeksponentsiaalset kontsentratsioonilangust poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) $u \ 40 \text{ h}$. DVFL moodustatakse aeglaselt ning elimineeritakse veel aeglasemalt kui vinfluniin ($t_{1/2}$ $u \ 120 \text{ h}$).

Vinfluniini ja selle metaboliitide eritumine toimub väljaheite ($2/3$) ja uriini kaudu ($1/3$).

372 patsiendi farmakokineetilise analüüsi käigus (656 farmakokineetilist profiili) oli vere kogukliirens 40 l/h madala inter- ja intra-individuaalse variaablusega (vastavalt 25% ja 8%, väljendatud variatsioonikoefitsendina).

Farmakokineetika eripopulatsioonides

Maksakahjustus

25 patsiendil, kellel esines erineva astmega maksakahjustust, ei esinenud vinfluniini ja DVFL farmakokineetikas muutusi võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidel. Seda kinnitas veelgi populatsiooni farmakokineetiline analüüs (puudub suhe vinfluniini kliirensi ja maksakahjustuse bioloogiliste markerite vahel). Siiski on maksakahjustusega patsientidel soovitatav annust kohandada (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

I faasi farmakokineetiline uuring viidi läbi 2 gruppi jagatud neerukahjustusega patsientidel, kes klassifitseeriti kooskõlas arvutatud kreatiniini kliirensi (CrCl) väärtusega: 1. grupp oli ($n=13$ patsienti) mõõduka neerukahjustusega ($40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$) ja 2. grupp ($n=20$ patsienti) raske neerukahjustusega ($20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$). Selle uuringu farmakokineetilised tulemused viitasid vinfluniini kliirensi langusele, kui CrCl vähenes. Seda kinnitab veelgi populatsiooni farmakokineetiline analüüs (56 patsienti, kellel CrCl oli vahemikus $20 - 60 \text{ ml/min}$), mis tähendab, et vinfluniini kliirensit mõjutab kreatiniini kliirensi väärtus (Cockcrofti ja Gaulti valem). Mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt lõik 4.2).

Eakad (≥ 75 aastased)

Eakate patsientide hulgas viidi läbi vinfluniini farmakokineetika I faasi uuring (n=46). Vinfluniini annused kohandati vastavalt 3 vanuserühmale alljärgnevalt:

Vanus (aastad)	Patsientide arv	Vinfluniin (mg/m ²)
[70 – 75 [	17	320
[75 – 80 [	15	280
≥ 80	14	250

Võrreldes noorematest patsientidest < 70 koosneva katserühmaga kahanes vinfluniini kliirens märkimisväärselt vanuses ≥ 80 . Vinfluniini farmakokineetika ei muutunud patsientidel vanuses $70 \leq$ kuni < 75 aastat ning patsientidel vanuses $75 \leq$ kuni < 80 aastat.

Tuginedes andmetele nii PK kui ohutuse kohta, soovitatakse järgmiste eakaterühmade puhul annuseid vähendada: $75 \leq$ kuni < 80 aastat; ja ≥ 80 aastat.

Toksilisuse ilmnemisel tuleb annust edasiste ravitsükklite jaoks kohandada (vt lõik 4,2).

Muud

Vastavalt populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile ei mõjutanud ei sugu ega sooritusvõime (ECOG skoorid) vinfluniini kliirensit, mis on otseselt seotud keha pindalaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel tehtud radioaktiivse vinfluniini jaotumise pildidiagnostika uuringud näitasid, et aine kontsentratsioon kopsudes, neerudes, maksas, sülje- ja endokriinnäärmetes ning seedetraktis oli kiiresti kõrgem kui veres.

Prekliinilised andmed näitasid mõõdukat kuni rasket neutropeeniat ja kerget aneemiat kõikidel testitud liikidel, lisaks maksatoksilisust koertel ja rottidel (annusest sõltuv maksa transaminaaside tõus ja maksanekroos/hepatotsellulaarsed muutused suurte annuste juures). Need toksilised toimed olid annusest sõltuvad ning pärast 1-kuulist taastumisperioodi täielikult või osaliselt pöörduvad. Vinfluniin ei indutseerinud perifeerset neuropaatiat loomadel.

Vinfluniinil on roti *in vivo* mikrotuuma testis näidatud klastogeenset toimet (indutseerib kromosoomide purunemist), samuti mutageenset ja klastogeenset toimet hiire lümfoomi analüüsis (ilma metaboolse aktivatsioonita).

Vinfluniini kartsinogeensuse potentsiaali pole uuritud.

Reproduktsiooniuringutes osutus vinfluniin küülikutel embrüoletaalseks ja teratogeenseks rottidel. Pre- ja postnataalse arengu uuringutes rottidel indutseeris vinfluniin emaka ja tupe väärarengute teket 2 emasel ning mõjutas negatiivselt paaritumist ja/või munaraku implantatsiooni ning langetas märkimisväärselt eostumiste arvu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat.

Lahjendatud lahus

Lahjendatud ravimi puhul on näidatud keemilist ja füüsikalist stabiilsust järgmiselt:

- valguse eest kaitstud: polüetüleenist või polüvinüülkloriidi kott: kuni 6 päeva külmikus (2 °C– 8 °C) või kuni 24 h temperatuuril 25 °C,
- valguse eest kaitsmata: polüetüleen- või polüvinüülkloriidiga infusioonikomplekt temperatuuril 25 °C kuni 1 tund.

Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleks toodet kasutada vahetult pärast lahjendamist. Kui toodet ei kasutata kohe, on kasutamiseelse hoiustamise aeg ja tingimused kasutaja vastutusel ning see ei tohiks olla tavaliselt pikem kui 24 h temperatuuril 2 °C – 8 °C, kui lahjendamine toimub kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C–8 °C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus, sisu ja kasutamise erivahendid

Värvitud I tüüpi klaasviaalid, mis on suletud halli lamineeritud butüülkummist korki või musta klorobutüülkorgiga, mida ümbritseb alumiiniumist eemaldatav tihend kollase kattega, kui viaal on 2 ml (50 mg vinfluniini), roosa kattega, kui viaal on 4 ml (100 mg vinfluniini), või oranži kattega, kui viaal on 10 ml (250 mg vinfluniini) süstelahuse kontsentrati.

Pakendi suurused on 1 ja 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised ettevaatusabinõud valmistamiseks ja manustamiseks.

Vinfluniin on tsütotoksiline vähivastane ravim ja nagu muudegi potentsiaalselt toksiliste ainete korral tuleb Javlor'i käsitseda ettevaatusega. Arvesse tuleb võtta vähivastaste ravimite käsitlemise ja hävitamise nõudeid. Kõik ülekandeprotseduurid nõuavad ranget kinnipidamist rangetest aseptilistest tehnikatest, eelistatult vertikaalset laminaarset õhuvoolu tagava tõmbekapi all. Javlor'i infusioonilahust tohib valmistada ja manustada vaid personal, kes on saanud koolitust tsütotoksiliste ainete käsitlemise osas. Rasedad ei tohi Javlor'i käsitseda. Soovitav on kasutada kindaid, kaitseprille ja kaitseriietust.

Kui lahust satub nahale, tuleb see kohe ja korralikult seebi ja veega maha pesta. Kui seda satub limaskestadele, tuleb neid kohe loputada rohke veega.

Kontsentrati lahjendamine

Javlor'i (kontsentrati) tuleb segada kogus, mis vastab vinfluniini kalkuleeritud annusele, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse 100 ml kotti. Kasutada võib ka 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahust. Lahjendatud lahust tuleb kuni manustamiseni kaitsta valguse eest (vt lõik 6.3).

Manustamisviis

AINULT veenisiseseks kasutamiseks.

Javlor on mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks.

Pärast Javlor'i kontsentraadi lahjendamist manustatakse infusioonilahust järgmiselt:

- Rajada tuleb venoosne juurdepääs naatriumkloriidi 500 ml 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahuse jaoks, soovitatavalt küünarvarre ülaosas oleva suure veeni või tsentraalse veenitee kaudu.
- Vältida tuleb käeseljal ja liigeste lähedal asuvate veenide kasutamist.
- Alustuseks tuleb infundeerida vaba voolukiirusega pool naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse 500 ml kotist või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahuse kotist, st 250 ml.
- Javlor'i infusioon tuleb lisada infusiooni külgpordist, mis on lähim 500 ml kotile, et Javlor manustamise ajal veelgi lahjeneks.
- Javlor'i infusioon peab kestma rohkem kui 20 minutit.
- Infusiooniliini avatust tuleb sageli kontrollida ning järgida kogu infusiooni ajal ettevaatusabinõusid ekstravasatsiooni vältimiseks.
- Pärast infusiooni lõpetamist tuleb infundeerida naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuse või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuse ülejäänud 250 ml kiirusega 300 ml/h. Veeni loputamiseks pärast Javlor'i infusioonilahuse manustamist tuleb manustada vähemalt samasuur kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahust.

Hävitamine

Kõik kasutamata jäänud ained või jäätmematerjalid tuleb kahjutuks teha vastavalt tsütotoksiliste ravimite kohta käivatele kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
France

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/550/001-012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. september 2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. mai 2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehe

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
France

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud retsepti alusel väljastatav ravim (vt lisa I: Toote omaduste kokkuvõte, punkt 4.2).
Ei kohaldata.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Javlor 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon
vinfluniin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml kontsentratsiooni sisaldab 25 mg vinfluniini (ditartraadina).

Üks 2 ml viaal sisaldab 50 mg vinfluniini (tartraadina)

Üks 4 ml viaal sisaldab 100 mg vinfluniini (tartraadina)

Üks 10 ml viaal sisaldab 250 mg vinfluniini (tartraadina)

3. ABIAINED

Süstevesi abiaina.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon

1 2 ml viaal

10 2 ml viaali

1 4 ml viaal

10 4 ml viaali

1 10 ml viaal

10 10 ml viaali

50 mg /2 ml

100 mg/4 ml

250 mg/10 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

AINULT veenisiseseks kasutamiseks pärast lahjendamist

Muude manustamisteede kasutamisel fataalne

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

Lahjendatud toote kõlblikkusaeg vt infolehest

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada külmkapis



Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kõik kasutamata jäänud ained või jäätmematerjalid tuleb kahjutuks teha vastavalt kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
France

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/09/550/001 (karp, milles on 1 2 ml viaal halli korgiga)
EU/1/09/550/002 (karp, milles on 10 2 ml viaali halli korgiga)
EU/1/09/550/003 (karp, milles on 1 4 ml viaal halli korgiga)
EU/1/09/550/004 (karp, milles on 10 4 ml viaali halli korgiga)
EU/1/09/550/005 (karp, milles on 1 10 ml viaal halli korgiga)
EU/1/09/550/006 (karp, milles on 10 10 ml viaali halli korgiga)
EU/1/09/550/007 (karp, milles on 1 2 ml viaal musta korgiga)
EU/1/09/550/008 (karp, milles on 10 2 ml viaali musta korgiga)
EU/1/09/550/009 (karp, milles on 1 4 ml viaal musta korgiga)
EU/1/09/550/010 (karp, milles on 10 4 ml viaali musta korgiga)
EU/1/09/550/011 (karp, milles on 1 10 ml viaal musta korgiga)
EU/1/09/550/012 (karp, milles on 10 10 ml viaali musta korgiga)

13. PARTII NUMBER

Partii:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille mittelisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC: {number}

SN: {number}

NN: {number}

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Javlor 25 mg/ml steriilne kontsentraat
vinfluniin
Kasutamiseks AINULT intravenoosselt pärast lahendamist

2. MANUSTAMISVIIS

Vt infolehte

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

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

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Javlor 25 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat Vinfluniin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Javlor ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Javlor'i kasutamist
3. Kuidas Javlor'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Javlor'i säilitada
6. Lisainfo

1. Mis ravim on Javlor ja milleks seda kasutatakse

Javlor sisaldab toimeainet vinfluniini, mis kuulub vinka alkaloidide gruppi kuuluvate vähiravimite hulka. Need ravimid mõjutavad vähirakkude kasvu, peatades rakujagunemise ja põhjustades seega rakusurma (tsütotoksilisus).

Javlor'i kasutatakse kaugelearenenud või metastaatilise põie- või urotrakti vähi raviks, kui eelnev ravi plaatinat sisaldavate ravimitega pole olnud edukas.

2. Mida on vaja teada enne Javlor'i kasutamist

Ärge kasutage Javlor'i:

- kui te olete allergiline (ülitundlik) toimeaine (vinfluniini) suhtes või teiste vinka alkaloidide suhtes
- kui teil on hiljuti (viimase 2 nädala jooksul) olnud või on praegu raske nakkus
- kui teie vere valgeliblede ja/või trombotsüütide arv on liiga väike
- kui te toidate last rinnaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Öelge oma arstile:

- kui teil on maksa-, neeru- või südamehaigus,
- kui teil esineb neuroloogilisi sümptomeid, mis võib olla „posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroomi“ näht: ajuturse, millel on tavaliselt ajutised toimed, nagu peavalu, muutunud vaimne seisund, mille tagajärjeks võib olla segasus või kooma, krambid, nägemise muutused, kõrge vererõhk, iiveldus ja oksendamine, sest võib olla vajalik lõpetada ravimi manustamine,
- kui esineb hüponatreemia (naatriumi madal tase veres) või „antidiureetilise hormooni liignõrhistuse sündroomi“ sümptomeid nagu peavalu, väsimus, krambid või kooma. Javloriga ravi ajal on soovituslik regulaarselt jälgida naatriumi taset seerumis,
- kui te võtate teisi ravimeid, mida on mainitud lõigus „Muud ravimid ja Javlor“ allpool,
- kui teil on kõhukinnisus või kui te saate valuvaigisteid (opioide) või kui teil on kõhuõõne vähk või kui teil on olnud eelnev kõhuõõne operatsioon. Kõhukinnisus on Javlori väga sage kõrvaltoime. Kõhukinnisuse vältimiseks võidakse teile anda lahtisteid,
- kui te soovite saada last (vt olulised soovitusel meeste ja naistele lõigus „Rasedus, imetamine ja viljakus“ allpool).

Teie vererakkude hulka jälgitakse regulaarselt enne ravi algust ja ravi ajal, kuna Javlori väga sagedaseks kõrvaltoimeks on vererakkude hulga vähenemine. Javlor'i intratekaalne manustamine võib lõppeda surmaga. Javlor'i ei tohi manustada teile intratekaalselt (seljaajukanali siseselt).

Lapsed ja noorukid

Javlor pole mõeldud kasutamiseks lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Javlor

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ja looduslikke ravimeid.

Kindlasti peate oma arstile rääkima, kui võtate ravimeid, mis sisaldavad ühte või enamat järgmistest toimeainetest:

- ketokonasool ja itrakonasool, mida kasutatakse seenhaiguste raviks;
- opioidid, mida kasutatakse valu raviks;
- ritonaviir, mida kasutatakse HIV-infektsiooni raviks;
- doksorubitsiin, pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin, paklitakseel ja dotsetakseel, mida kasutatakse teatud vähkide raviks;
- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi või meningiidi raviks;
- naistepuna sisaldavad looduslikud ravimid, mida kasutatakse kerge kuni mõõduka depressiooni raviks.

Või kui võtate ravimeid, mis põhjustavad teadaolevalt muutusi elektrokardiogrammis (EKG), eriti ravimeid, mis põhjustavad teadaolevalt „QT-intervalli pikenemist“.

Javlor koos toidu ja joogiga

Te peaksite oma arstile mainima, kui joote greibimahla, kuna see võib Javlori toimet suurendada. Te peaksite jooma ka vett ja sööma kiudainerikast toitu.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui te olete viljakas eas naine või mees, peate kasutama piisavat ja efektiivset raseduse vältimise meetodit ravi ajal ja 4 kuud pärast Javlor'i viimase annuse saamist, kui olete mees, või 7 kuud, kui olete naine.

Rasedus

Teile ei tohi Javlor'i manustada, kui te olete rase, välja arvatud juhul, kui see on absoluutselt vajalik. Kui rasestute ravi ajal, tuleb selgitada sündimata lapsele mõjuvaid riske ning naist tuleb hoolikalt jälgida.

Imetamine

Te ei tohi Javlor-ravi ajal last rinnaga toita.

Viljakus

Kui te soovite eostada last, pidage nõu oma arstiga. Võimalik, et soovite enne ravi alustamist nõustamist spermapanga poolt, kuna vinfluniini puhul on võimalik pöördumatu viljatuse teke.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Javlor võib põhjustada kõrvaltoimeid, nagu väsimus, pearinglus, peapööritus, nägemishäired ja minestus. Ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid ilma arsti soovituseta.

3. Kuidas Javlor'i kasutada

Annus

Javlor'i soovitatav annus täiskasvanud patsiendil on 320 mg/m² kehapiinna kohta (selle arvutab arst teie kehakaalu ja pikkuse põhjal). Ravi tuleb korrata iga 3 nädala järel.

Annuse kohandamine ea järgi ei ole vajalik alla 75 aasta vanustel patsientidel. Teie arst kohandab teie annust, kui olete 75-aastane või vanem.

Teie raviarst kohandab ka Javlor'i esialgset annust vastavalt teie tervislikule seisundile ning arvestades konkreetset olukorda:

- kui te olete vaagnapiirkonda eelnevalt saanud kiiritusravi.
- kui teil on mõõdukas või raske neeruhaigus
- kui teil on maksahaigus.

Arst võib ravi ajal Javlor'i annust vähendada, ravi peatada või katkestada, kui teil esinevad teatud kõrvaltoimed.

Kuidas Javlor'i manustatakse

Javlor'i TOHIB manustada AINULT veenisiseselt.

Javlor'i manustab teile meedik (kes on kvalifitseeritud vähiravi kasutamise alal spetsialiseeritud tervishoiuüksustes) veenisisesel infusioonina (tilgutiga veeni), mis kestab 20 minutit.

Javlor on kontsentraat, mis tuleb enne manustamist lahjendada.

Kui te kasutate Javlor'i rohkem, kui ette nähtud

Seda ravimit manustab teie arst või õde. Juhul, kui teile manustatakse liiga palju (üledoos), kontrollib arst teid kõrvaltoimete suhtes.

Kui unustate Javlor'i kasutada

On väga oluline, et teil ei jää selle ravimi annus vahele. Kui teil jääb kokkulepitud aeg vahele, **helistage kohe arstile**, et leppida kokku uus aeg.

Kui te lõpetate Javlor'i kasutamise

Teie arst otsustab, millal peate ravi lõpetama. Kui soovite lõpetada ravi enneaegselt, tuleb teil arutada arstiga teisi ravivõimalusi, mis teie jaoks saadaval on.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Teavitage viivitamata oma arsti, kui teil esineb ükski järgmistest rasketest kõrvaltoimetest Javlori manustamise ajal:

- palavik või külmavärinad, mis võib olla põletiku tunnus;
- valu rinnus, mis võib olla südameinfarkti tunnus;
- kõhukinnisus, mis ei allu lahtistitega ravimisele;
- neuroloogilised sümptomid, mis võivad olla „posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroomi“, näht: ajuturse, millel on tavaliselt ajutised toimed, nagu peavalu, muutunud vaimne seisund, mille tagajärjeks võib olla segasus või kooma, krampid, nägemise muutumine, kõrge vererõhk, iiveldus ja oksendamine (vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Muud kõrvaltoimed võivad olla järgmised:

Väga sagedased (võib mõjutada enam kui 1 inimest 10 kohta)

- kõhuvalu, iiveldus, oksendamine;
- kõhukinnisus, kõhulahtisus;

- suulimaskesta põletik (stomatiit);
- väsimus (asteenia), lihasvalu (müalgia);
- puuetundlikkuse puudumine närvikahjustuse tõttu (perifeerne sensoorne neuropaatia);
- kehakaalu vähenemine, isu vähenemine;
- juuste väljalangemine (alopeesia);
- süstekoha reaktsioonid (valu, punetus, turse);
- palavik;
- madal vere valgeliblede, punaliblede ja/või trombotsüütide tase (nähtav vereanalüüsis);
- naatriumi madal tase veres (hüponatreemia), mis on nähtav vereanalüüsis.

Sagedased (võib mõjutada kuni 1 inimest 10 kohta)

- infektsioonid (neutropeeniline infektsioon, febrilne neutropeenia, infektsioonid (viirus-, bakteriaalsed, fungaalsed)) sümptomitega nagu kõrge palavik ja üldise tervisliku seisundi halvenemine;
- külmavärinad, liigihigistamine (hüperhidroos), valu;
- allergia (ülitundlikkus), veetustumine, peavalu, nahaärritus, sügelemine (sügelus), urtikaaria;
- soolelihaste liikumise kaotus (iileus), seedehäired (düspepsia), raskused neelamisel (düsfaagia), suuõõne kahjustused (valu suus ja keelel, hambavalu), maitsemuutused;
- lihasnõrkus, valu lõuas, valu jäsemetes, seljavalu, liigesevalu, lihasvalu, luuvalu, kõrvavalu;
- pearinglus, unetus, mööduv teadvusekaotus (minestamine);
- raskused keha liigutamisel närvikahjustuse tõttu (neuropaatia) ja närvivalu (neuralgia);
- kiired südamelöögid (tahhükardia), vererõhutõus, vererõhulangus;
- hingamisraskused (düsnoe), kõha, valu rinnus;
- turses käsivarred, käed, labajalad, pahkluu, jalad või muud kehaosad (turse);
- veenipõletik (flebiit) ja vereklompide moodustumine (veenitromboos).

Aeg-ajalt (võib mõjutada kuni 1 inimest 100 kohta)

- verenakkus vere valgeliblede väikese arvuga (neutropeeniline sepsis);
- nägemishäired;
- kuiv nahk, punetav nahk (erüteem);
- närvikahjustus, mis põhjustab lihaste kokkutõmbehäireid (perifeerne motoorne neuropaatia);
- makku viiva toru põletik (ösofagiit), valu neelamisel (odünofaagia), valu kurgus (neeluvalu), igeme häired;
- kaalutõus;
- raskused urineerimisega, mis võivad olla selle näht, et neerude nõuetekohane talitus ei ole võimalik (neerupuudulikkus);
- vilin või kohin kõrvades (tinnitus);
- maksaensüümide (transaminaaside) aktiivsuse tõus, mis on nähtav vereanalüüsis;
- antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroom (haigus, mis põhjustab madalat naatriumi taset veres);
- kasvaja valu;
- peapööritus (vertiigo);
- südameinfarkt (müokardiinfarkt), vähenenud verevarustus (müokardi isheemia);
- hingamisraskused, mis võivad olla ägeda respiratoorse distressi sündroomina tuntud seisundi sümptom, ja mis võivad olla rasked ja eluohtlikud;
- ekstrasvastsioon (kui ravim, mis süstitakse tavaliselt veeni, lekib või süstitakse juhuslikult veeni ümbritsevasse koesse, kus seeb võib põhjustada tõsiseid kahjustusi).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Javlor'i säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Mitte kasutada Javlor'i pärast viaalile märgitud kõlblikkusaja („kõlblik kuni“) lõppu.

On väga ebatõenäoline, et teil palutakse käesolevat ravimit ise säilitada.

Säilitamistingimused täpsustatakse meditsiini- või tervishoiutöötajatele mõeldud lõigus.

Avamata viaalid

Hoida külmkapis (2 °C - 8 °C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud lahus

Lahjendatud lahus tuleb koheselt ära kasutada.

Ravimeid ei tohi ära visata heitvee või majapidamisjäätmete kaudu. Küsige oma farmatseudilt, kuidas hävitada mittevajalikke ravimeid. Kõnealused meetmed aitavad säästa keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Javlor sisaldab

- Toimeaine on vinfluniin. Iga ml kontsentrati sisaldab 25 mg vinfluniini (ditarraadina).
Üks 2 ml viaal sisaldab 50 mg vinfluniini (ditarraadina).
Üks 4 ml viaal sisaldab 100 mg vinfluniini (ditarraadina).
Üks 10 ml viaal sisaldab 250 mg vinfluniini (ditarraadina).
- Abiaineks on süstevesi.

Kuidas Javlor välja näeb ja pakendi sisu

Javlor on läbipaistev, värvitu kuni kahvatukollane lahus. See tarnitakse värvitus viaalis, mis on suletud kummist korgiga, mida ümbritseb alumiiniumist eemaldatav tihend kollase kattega, kui viaal on 2 ml, roosa kattega, kui viaal on 4 ml, või oranži kattega kui viaal on 10 ml.

Pakendis on 1 või 10 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval

France

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du Béarn

64320 Idron

France

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

KASUTUSJUHEND

Üldised ettevaatusabinõud valmistamiseks ja manustamiseks.

Vinfluniin on tsütotoksiline vähivastane ravim ja nagu muudegi potentsiaalselt toksiliste ainete korral tuleb Javlor'i käsitseda ettevaatusega. Arvesse tuleb võtta vähivastaste ravimite käsitlemise ja hävitamise nõudeid. Kõik ülekandeprotseduurid nõuavad ranget kinnipidamist rangetest aseptilistest tehnikatest, eelistatult vertikaalset laminaarset õhuvoolu tagava tõmbekapi all. Javlor'i infusioonilahust tohib ettevalmistada ja manustada vaid personal, kes on saanud vastavat koolitust tsütotoksiliste ainete käsitlemise osas. Rasedad ei tohi Javlor'i käsitseda. Soovitatav on kasutada kindaid, kaitseprille ja kaitseriietust.

Kui lahus puutub kokku nahaga, tuleb see kohe ja korralikult seebi ja veega maha pesta. Kui see puutub kokku limaskestadega, tuleb neid kohe loputada rohke veega.

Kontsentraadi lahjendamine

Javlor'i (kontsentraat) tuleb segada kogus, mis vastab vinfluniini kalkuleeritud annusele, naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse 100 ml kotti. Kasutada võib ka 50 mg/ml (5%) glükoosi infusioonilahust. Lahjendatud lahus tuleb kuni manustamiseni kaitsta valguse eest.

Manustamisviis

AINULT veenisiseseks manustamiseks.

Javlor on mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks.

Pärast Javlor'i kontsentraadi lahjendamist tuleb infusioonilahus manustada järgmiselt:

- Rajada tuleb venoosne juurdepääs naatriumkloriidi 500 ml 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahuse jaoks, soovitatavalt küünarvarre ülaosas oleva suure veeni või tsentraalveenitee kaudu.
- Vältida tuleb käeseljal ja liigeste lähedal asuvate veenide kasutamist.
- Alustuseks tuleb infundeerida vaba voolukiirusega pool naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahuse 500 ml kotist või glükoosi 50 mg/ml (5%) süstelahuse kotist, st 250 ml.
- Javlor'i infusioon tuleb lisada infusiooni külgpordist, mis on lähim 500 ml kotile, et Javlor manustamise ajal veelgi lahjeneks.
- Javlor'i infusioonilahust tuleb manustada kauem kui 20 minutit.
- Infusiooniliini avatust tuleb sageli kontrollida ning järgida kogu infusiooni ajal ettevaatusabinõusid ekstravasatsiooni vältimiseks.
- Pärast infusiooni lõpetamist tuleb infundeerida naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahuse või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahuse ülejäänud 250 ml kiirusega 300 ml/h. Veeni loputamiseks pärast Javlor'i manustamist tuleb manustada vähemalt samasuur kogus naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust või glükoosi 50 mg/ml (5%) infusioonilahust.

Hävitamine

Kõik kasutamata jäänud ained või jäätmematerjalid tuleb kahjutuks teha vastavalt tsütotoksiliste ravimite kohta käivatele kohalikele nõuetele.

Säilitamise tingimused:

Avamata viaalid:

Hoida külmkapis (2 °C - 8 °C).

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Lahjendatud lahus:

Lahjendatud ravimi puhul on näidatud keemilist ja füüsikalist stabiilsust järgmiselt:

- Kaitstuna valguse eest: polüetüleenist või polüvinüülkloriidi kott kuni 6 päeva külmikus (2 °C - 8°C) või kuni 24 h temperatuuril 25 °C.
- Valguse eest kaitsmata: polüetüleen- või polüvinüülkloriidiga infusioonikomplekt temperatuuril 25 °C kuni 1 tund.

Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleks toodet kasutada vahetult pärast lahjendamist. Kui toodet ei kasutata kohe, on kasutamiseelse hoiustamise aeg ja tingimused kasutaja vastutusel ning see ei tohiks olla tavaliselt pikem kui 24h temperatuuril 2 °C - 8 °C, kui lahjendamine toimub kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.