

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Javlor 25 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL koncentrata sadrži 25 mg vinflunina (u obliku vinfluninditartarata).

Jedna bočica od 2 mL sadrži 50 mg vinflunina (u obliku vinfluninditartarata).

Jedna bočica od 4 mL sadrži 100 mg vinflunina (u obliku vinfluninditartarata).

Jedna bočica od 10 mL sadrži 250 mg vinflunina (u obliku vinfluninditartarata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat).

Bistra, bezbojna do blijedožuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Javlor je indiciran u monoterapiji za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim karcinomom prijelaznih stanica urotelnog trakta nakon neuspjeha prethodnog protokola koji je sadržavao platinu.

Djelotvornost i sigurnost vinflunina nisu ispitane u bolesnika s funkcionalnim statusom ≥ 2 .

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje vinfluninom potrebno je započeti pod nadzorom liječnika koji je kvalificiran za primjenu kemoterapije i ograničiti na jedinice koje su specijalizirane za davanje citotoksične kemoterapije.

Prije svakog ciklusa potrebno je provesti odgovarajuću provjeru kompletne krvne slike radi provjere apsolutnog broja neutrofila (ABN), trombocita i hemoglobina s obzirom na to da su neutropenija, trombocitopenija i anemija česte nuspojave vinflunina.

Doziranje

Preporučena doza je 320 mg/m² vinflunina u obliku 20-minutne intravenske infuzije svaka 3 tjedna.

U slučaju funkcionalnog statusa bolesnika procijenjenog prema ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) / Istočne kooperativne onkološke skupine (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) kao 1 ili 0 i prethodnog zračenja zdjelice, liječenje treba započeti dozom od 280 mg/m². U odsustvu bilo kakve hematološke toksičnosti tijekom prvog ciklusa koja bi prouzročila odgodu liječenja ili smanjenje doze, doza će se povećati na 320 mg/m² svaka 3 tjedna za naredne cikluse.

Preporučena istodobna primjena lijekova

Da bi se spriječila konstipacija, preporučuju se laksativi i dijetetske mjere uključujući oralnu hidraciju od 1. do 5. ili 7. dana nakon svake primjene vinflunina (vidjeti dio 4.4).

Odgoda ili prekid liječenja zbog toksičnosti

Tablica 1: Odgoda narednog ciklusa zbog toksičnosti

Toksičnost	Dan 1 liječenja
Neutropenija ($ABN < 1000 /mm^3$) ili Trombocitopenija (trombociti $< 100\,000/mm^3$)	- Odgoditi do oporavka ($ABN \geq 1000/mm^3$ i trombociti $\geq 100\,000/mm^3$) i prilagoditi dozu ako je potrebno (vidjeti tablicu 2) - Prekid ako nije došlo do oporavka unutar 2 tjedna
Toksičnost za organe: umjerena, teška ili opasna po život	- Odgoditi do oporavka tj. blage ili nikakve toksičnosti ili do postizanja početnog stanja i prilagoditi dozu ako je potrebno (vidjeti tablicu 2) - Prekid ako nije došlo do oporavka unutar 2 tjedna
Srčana ishemija u bolesnika s prethodnom anamnezom infarkta miokarda ili angine pektoris	- Prekid

Prilagodbe doze zbog toksičnosti

Tablica 2: Prilagodbe doze zbog toksičnosti

Toksičnost (NCI CTC v 2.0)*	Prilagodba doze				
	Početna doza vinflunina od 320 mg/m ²			Početna doza vinflunina od 280 mg/m ²	
	Prvi događaj	2. uzastopni događaj	3. uzastopni događaj	Prvi događaj	2. uzastopni događaj
Neutropenija 4. stupnja ($ABN < 500/mm^3$) > 7 dana	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Konačan prekid liječenja	250 mg/m ²	Konačan prekid liječenja
Febrilna neutropenija ($ABN < 1000/mm^3$ i vrućica $\geq 38,5\,^{\circ}C$)					
Mukozitis ili konstipacija 2. stupnja ≥ 5 dana ili ≥ 3 . stupnja bilo kojeg trajanja ¹					
Bilo koja druga toksičnost ≥ 3 . stupnja (teška ili opasna po život) (osim povraćanja ili mučnine 3. stupnja ²)					

*Nacionalni institut za rak, Zajednički kriteriji toksičnosti, verzija 2.0 (engl. *National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria Version 2.0*, NCI CTC v 2.0)

¹ Konstipacija 2. stupnja prema kriterijima NCI CTC definira se kao konstipacija koja zahtjeva primjenu laksativa, 3. stupanj označava opstipaciju koja zahtjeva ručnu evakuaciju stolice ili primjenu klizme, dok, 4. stupanj označava opstrukciju ili toksični megakolon. Mukozitis 2. stupnja definira se kao „umjeren”, 3. stupnja kao „težak”, a 4. stupnja kao „opasan po život”.

² Mučnina 3. stupnja prema kriterijima NCI CTC definira se kao neznatajan unos koji zahtjeva intravensku primjenu tekućine. Povraćanje 3. stupnja definira se kao ≥ 6 epizoda u 24 sata više nego prije liječenja; ili potreba za intravenskom primjenom tekućine.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Dovršeno je ispitivanje faze I farmakokinetike i podnošljivosti u bolesnika s promijenjenim testovima jetrene funkcije (vidjeti dio 5.2). Farmakokinetika vinflunina nije promijenjena u tih bolesnika, međutim, na temelju promjena jetrenih bioloških parametara nakon primjene vinflunina (gama-glutamil-transferaze (GGT), transaminaza, bilirubina), preporučuju se sljedeće doze:

- Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika:
 - s protrombinskim vremenom $> 70\%$ NV (normalne vrijednosti) i jednim od navedenog:
[GGN (gornja granica normale) $< \text{bilirubin} \leq 1,5 \times \text{GGN}$ i/ili $1,5 \times \text{GGN} < \text{transaminaze} \leq 2,5 \times \text{GGN}$ i/ili $\text{GGN} < \text{GGT} \leq 5 \times \text{GGN}$].
 - s transaminazama $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ ($< 5 \times \text{GGN}$ samo u slučaju jetrenih metastaza).
- Preporučena doza vinflunina je 250 mg/m^2 primijenjena jedanput svaka 3 tjedna u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A) ili u bolesnika s protrombinskim vremenom $\geq 60\%$ NV i $1,5 \times \text{GGN} < \text{bilirubin} \leq 3 \times \text{GGN}$ i jednim od navedenog:
[transaminaze $> \text{GGN}$ i/ili $\text{GGT} > 5 \times \text{GGN}$].
- Preporučena doza vinflunina je 200 mg/m^2 primijenjena jedanput svaka 3 tjedna u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B) ili u bolesnika s protrombinskim vremenom $\geq 50\%$ NV i bilirubinom $> 3 \times \text{GGN}$ i transaminazama $> \text{GGN}$ i $\text{GGT} > \text{GGN}$.

Vinflunin nije ispitan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) ili u bolesnika s protrombinskim vremenom $< 50\%$ NV ili s bilirubinom $> 5 \times \text{GGN}$ ili s pojedinim transaminazama $> 2,5 \times \text{GGN}$ ($\geq 5 \times \text{GGN}$ samo u slučaju jetrenih metastaza) ili s GGT-om $> 15 \times \text{GGN}$.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Bolesnici s CrCl (klirensom kreatinina) $> 60 \text{ mL/min}$ bili su uključeni u klinička ispitivanja i liječeni preporučenom dozom.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($40 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ mL/min}$) preporučena doza je 280 mg/m^2 primijenjena jedanput svaka 3 tjedna.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ($20 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ mL/min}$) preporučena je doza 250 mg/m^2 svaka 3 tjedna (vidjeti dio 5.2).

Za daljnje cikluse dozu je potrebno prilagoditi u slučaju toksičnosti kako je prikazano u tablici 3 u nastavku.

Stariji bolesnici (≥ 75 godina)

Nije potrebna prilagodba doze vezana uz dob u bolesnika koji imaju manje od 75 godina (vidjeti dio 5.2).

Doze koje se preporučuju u bolesnika koji imaju najmanje 75 godina su sljedeće:

- u bolesnika koji imaju najmanje 75 godina, ali manje od 80 godina, doza vinflunina koja se primjenjuje je 280 mg/m^2 svaka 3 tjedna.
- u bolesnika koji imaju 80 ili više godina doza vinflunina koja se primjenjuje je 250 mg/m^2 svaka 3 tjedna.

Za daljnje cikluse dozu je potrebno prilagoditi u slučaju toksičnosti kako je prikazano u tablici 3 u nastavku:

Tablica 3: Prilagodbe doze zbog toksičnosti u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili starijih bolesnika

Toksičnost (NCI CTC v 2.0)*	Prilagodba doze			
	Početna doza vinflunina od 280 mg/m ²		Početna doza vinflunina od 250 mg/m ²	
	Prvi događaj	2. uzastopni događaj	Prvi događaj	2. uzastopni događaj
Neutropenija 4. stupnja (ABN < 500/mm ³) > 7 dana	250 mg/m ²	Konačan prekid liječenja	225 mg/m ²	Konačan prekid liječenja
Febrilna neutropenija (ABN < 1000/mm ³ i vrućica ≥ 38,5 °C)				
Mukozitis ili konstipacija 2. stupnja ≥ 5 dana ili ≥ 3. stupnja bilo kojeg trajanja ¹				
Bilo koja druga toksičnost ≥ 3. stupnja (teška ili opasna po život) (osim povraćanja ili mučnine 3. stupnja ²)				

*Nacionalni institut za rak, Zajednički kriteriji toksičnosti, verzija 2.0 (NCI CTC v 2.0)

¹ Konstipacija 2. stupnja prema NCI CTC kriterijima definira se kao konstipacija koja zahtjeva primjenu laksativa, 3. stupanj označava opstipaciju koja zahtjeva ručnu evakuaciju stolice ili primjenu klizme, dok 4. stupanj označava opstrukciju ili toksični megakolon. Mukozitis 2. stupnja definira se kao „umjeren”, 3. stupnja kao „težak”, a 4. stupnja kao „opasan po život”.

² Mučnina 3. stupnja prema NCI CTC kriterijima definira se kao neznatčan unos koji zahtijeva intravensku primjenu tekućine. Povraćanje 3. stupnja definira se kao ≥ 6 epizoda u 24 sata više nego prije liječenja; ili potreba za intravenskom primjenom tekućine.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Javlor u pedijatrijskoj populaciji.

Način primjene

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Javlor se prije primjene mora razrijediti. Javlor je samo za jednokratnu uporabu.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Javlor se MORA primjenjivati SAMO intravenski.

Javlor je potrebno primijeniti 20-minutnom intravenskom infuzijom, a NE ga davati kao brzi intravenski bolus.

Za primjenu vinflunina mogu se koristiti periferni put ili centralni kateter. Kad se daje kao infuzija kroz perifernu venu, vinflunin može potaknuti vensku iritaciju (vidjeti dio 4.4). U slučaju malih ili sklerotičnih vena, limfedema ili nedavne venepunkcije iste vene, može se preferirati uporaba centralnog katetera. Da bi se izbjegle ekstrapzacije, važno je biti siguran da je igla ispravno uvedena prije početka infuzije.

Da bi se vena isprala, primjena razrijeđenog Javlora uvijek mora biti praćena infuzijom najmanje jednakog volumena 9 mg/mL (0,9%) otopine natrijeva klorida za infuziju ili 50 mg/mL (5%) otopine glukoze za infuziju.

Za detaljne upute o primjeni vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili druge vinka alkaloida.

Nedavna (unutar 2 tjedna) ili trenutačna teška infekcija.

Početni ABN < 1500/mm³ za prvu primjenu, početni ABN < 1000/mm³ za naredne primjene (vidjeti dio 4.4).

Trombociti < 100 000/mm³ (vidjeti dio 4.4).
Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hematološka toksičnost

Neutropenija, leukopenija, anemija i trombocitopenija česte su nuspojave vinflunina. Prije svake infuzije vinflunina treba provesti odgovarajuću kontrolu kompletne krvne slike radi provjere vrijednosti ABN-a, trombocita i hemoglobina (vidjeti dio 4.3).

Započinjanje terapije vinfluninom kontraindicirano je u ispitanika s početnim ABN-om < 1500/mm³ ili trombocitima < 100 000/mm³. Za sljedeće primjene vinflunin je kontraindiciran u ispitanika s početnim ABN-om < 1000/mm³ ili trombocitima < 100 000/mm³.

Preporučenu dozu treba smanjiti u bolesnika s hematološkom toksičnošću (vidjeti dio 4.2).

Poremećaji probavnog sustava

Konstipacija ≥ 3. stupnja pojavila se kod 15,3% liječenih bolesnika. Konstipacija 3. stupnja prema NCI CTC kriterijima definira se kao opstipacija koja zahtijeva ručnu evakuaciju stolice ili primjenu klizme, dok se 4. stupanj definira kao opstrukcija ili toksični megakolon. Konstipacija je reverzibilna i može se spriječiti posebnim dijetetskim mjerama kao što su oralna hidracija i unos vlakana te primjenom laksativa kao što su stimulirajući laksativi ili omekšivači stolice od 1. dana do 5. ili 7. dana ciklusa liječenja. Bolesnike s visokim rizikom konstipacije (istodobno liječenje opijatima, karcinoma peritoneuma, abdominalne mase, prethodna teža operacija abdomena) potrebno je liječiti osmotskim laksativom od 1. do 7. dana koji se uzima jedanput na dan ujutro prije doručka.

U slučaju konstipacije 2. stupnja, koji se definira kao konstipacije za koji su potrebni laksativi, tijekom 5 ili više dana ili konstipacije ≥ 3. stupnja bilo kojeg trajanja, treba prilagoditi dozu vinflunina (vidjeti dio 4.2).

U slučaju toksičnosti probavnog sustava ≥3. stupnju (osim povraćanja ili mučnine) ili mukozitisa (2. stupnja tijekom 5 ili više dana ili ≥3. stupnju bilo kojeg trajanja) potrebna je prilagodba doze. 2. stupanj definira se kao „umjeren“, 3. stupanj kao „težak“, a 4. stupanj kao „opasan po život“ (vidjeti Tablicu 2 u dijelu 4.2).

Srčani poremećaji

Nakon primjene vinflunina primijećen je manji broj produljenja QT intervala. Ovaj učinak može dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija iako kod primjene vinflunina nisu primijećene nikakve ventrikularne aritmije. Ipak, vinflunin se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s povećanim proaritmijskim rizikom (npr. kongestivno zatajenje srca, poznata anamneza produljenja QT intervala, hipokalijemija) (vidjeti dio 4.8). Ne preporučuje se istodobna primjena dviju ili više tvari koje produljuju QT/QTc interval (vidjeti dio 4.5).

Preporučuje se poseban oprez prilikom primjene vinflunina u bolesnika s prethodnom povijesti infarkta miokarda/ishemije ili angine pectoris (vidjeti dio 4.8). Može doći do razvoja ishemijskih srčanih događaja, osobito u bolesnika koji imaju postojeću srčanu bolest. Stoga liječnici trebaju pažljivo pratiti pojavu srčanih događaja u bolesnika koji primaju Javlor. Potrebno je oprez kod bolesnika s anamnezom srčane bolesti, te je potrebno pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika. Treba razmotriti prekid terapije vinfluninom u bolesnika koji razvijaju srčanu ishemiju.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *Posterior Reversible Encephalopathy*, PRES)

Nakon primjene vinflunina primijećeni su slučajevi PRES-a.

Tipični klinički simptomi različitog stupnja su: neurološki (glavobolja, konfuzija, napadaji, poremećaji vida), sustavni (hipertenzija) i gastrointestinalni (mučnina, povraćanje).

Radiološki znakovi su abnormalnosti bijele tvari u stražnjim dijelovima mozga. Potrebno je kontrolirati krvni tlak u bolesnika koji razvijaju simptome PRES-a. Preporučuje se snimanje mozga da bi se potvrdila dijagnoza.

Klinički i radiološki znakovi obično bi brzo nestali bez posljedica nakon prekida liječenja.

Treba razmotriti prekid terapije vinfluninom u bolesnika koji razvijaju neurološke znakove PRES-a (vidjeti dio 4.8).

Hiponatremija

Kod primjene vinflunina primijećena je teška hiponatremija, uključujući slučajeve koji su posljedica sindroma neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH) (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje redovito praćenje razine natrija u serumu tijekom liječenja vinfluninom.

Oštećenje funkcije jetre

Preporučenu dozu treba smanjiti u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučenu dozu treba smanjiti u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Stariji bolesnici (≥ 75 godina)

Preporučenu dozu treba smanjiti u bolesnika u dobi od 75 i više godina (vidjeti dio 4.2).

Interakcije

Potrebno je izbjegavati istodobnu uporabu potentnih inhibitora ili potentnih induktora CYP3A4 s vinfluninom (vidjeti dio 4.5).

Primjena

Intratekalna primjena Javloru može biti smrtonosna.

Kad se daje kao infuzija kroz perifernu venu, vinflunin može potaknuti vensku iritaciju 1. stupnja (22% bolesnika, 14,1% ciklusa), 2. stupnja (11,0% bolesnika, 6,8% ciklusa) ili 3. stupnja (0,8% bolesnika, 0,2% ciklusa). Svi slučajevi brzo su nestali bez prekida liječenja. Potrebno je slijediti upute o primjeni kao što je opisano u dijelu 6.6.

Kontracepcija

Muškarci i žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još do 4 mjeseca (muškarci), odnosno 7 mjeseci (žene) nakon posljednje primjene vinflunina (vidjeti dio 4.6).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da vinflunin nema induksijski učinak na aktivnost CYP1A2, CYP2B6 ili CYP3A4 ni inhibicijski učinak na CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je vinflunin Pgp-supstrat poput drugih vinka alkaloida, ali s nižim afinitetom. Zbog toga bi rizici klinički značajnih interakcija trebali biti malo vjerojatni.

Nije primijećena farmakokinetička interakcija u bolesnika prilikom kombiniranja vinflunina s cisplatinom, karboplatinom, kapecitabinom ili gemcitabinom.

Nije primijećena farmakokinetička interakcija u bolesnika prilikom kombiniranja vinflunina s doksorubicinom. Međutim, ta je kombinacija bila povezana s osobito visokim rizikom od hematološke toksičnosti.

Ispitivanje faze I kojim se procjenjivao učinak liječenja ketokonazolom (potentni inhibitor CYP3A4) na farmakokinetiku vinflunina pokazalo je da je istodobna primjena ketokonazola (400 mg oralno jedanput na dan tijekom 8 dana) za posljedicu imala 30%-tno i 50%-tno povećanje izloženosti vinfluninu u krvi, odnosno njegovu metabolitu 4Odeacetyl-vinfluninu (DVFL).

Zbog toga treba izbjegavati istodobnu uporabu vinflunina i potentnih inhibitora CYP3A4 (kao što su ritonavir, ketokonazol, itraconazol i sok od grejpa) ili induktora (kao što su rifampicin i *Hypericum perforatum* (gospina trava)) budući da mogu povećati ili smanjiti koncentracije vinflunina i DVFL-a (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Treba izbjegavati istodobnu primjenu vinflunina s drugim lijekovima koji produljuju QT/QTc interval (vidjeti dio 4.4).

Primijećena je farmakokinetička interakcija između vinflunina i pegiliranog/liposomalnog doksorubicina koja je za posljedicu imala 15%-tno do 30%-tno prividno povećanje izloženosti vinfluninu i dvostruko do trostruko prividno smanjenje AUC-a doksorubicina, dok za doksorubicinol koncentracije metabolita nisu bile promijenjene. Prema jednom *in vitro* ispitivanju, takve promjene mogu se povezati s adsorpcijom vinflunina na liposome i promijenjenom distribucijom obaju spojeva u krvi. Stoga je potreban oprez prilikom primjene ove kombinacije.

Jedno *in vitro* ispitivanje uputilo je na moguću interakciju s paklitakselom i docetakselom (supstrati CYP3) (blaga inhibicija metabolizma vinflunina). Još nisu provedena specifična klinička ispitivanja vinflunina u kombinaciji s tim spojevima.

Istodobna uporaba opioda mogla bi povećati rizik konstipacije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog genotoksičnog potencijala vinflunina (vidjeti dio 5.3) i muški i ženski bolesnici moraju poduzimati odgovarajuće i učinkovite kontracepcijske mjere tijekom liječenja i još do 4 mjeseca nakon prekida terapije kod muškaraca, odnosno 7 mjeseci nakon prekida terapije kod žena.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni vinflunina u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su embriotoksičnost i teratogenost (vidjeti dio 5.3). Na temelju rezultata ispitivanja na životinjama i farmakološkog djelovanja lijeka postoji potencijalni rizik od abnormalnosti embrija i fetusa. Stoga vinflunin ne bi trebalo primjenjivati tijekom trudnoće osim u slučaju da je to neophodno. Ako tijekom liječenja dođe do trudnoće, bolesnicu treba informirati o riziku za nerođeno dijete i pažljivo je nadzirati. Treba razmotriti mogućnost genetskog savjetovanja. Genetsko savjetovanje preporučuje se i za bolesnice koje žele imati djecu nakon terapije.

Žene u reproduktivnoj dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 7 mjeseci nakon liječenja.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se vinflunin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Zbog mogućih vrlo štetnih učinaka na dojenčad, dojenje je tijekom liječenja vinfluninom kontraindicirano (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Potrebno je potražiti savjet o pohrani sperme prije liječenja zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti uslijed terapije vinfluninom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. No, kod primjene lijeka Javlor prijavljene su sljedeće nuspojave: umor, omaglica, vrtoglavica, poremećaj vida i sinkopa (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima bez savjetovanja sa zdravstvenim radnikom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave povezane s liječenjem prijavljene u dva ispitivanja faze II i jednom ispitivanju faze III u bolesnika s karcinomom prijelaznih stanica urotela (450 bolesnika liječenih vinfluninom) bili su hematološki poremećaji, uglavnom neutropenija i anemija; poremećaji probavnog sustava, osobito konstipacija, anoreksija, mučnina, stomatitis/mukozitis, povraćanje, bol u abdomenu i proljev i opći poremećaji kao što su astenija/umor.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave navedene u nastavku su klasificirane prema klasifikaciji organskih sustava, učestalosti i stupnju težine (NCI CTC verzija 2.0). Učestalost nuspojava definirana je pomoću sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem slijedu prema ozbiljnosti.

Tablica 4 Nuspojave zabilježene u bolesnika s karcinomom prijelaznih stanica urotela liječenih vinfluninom

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave	Najgori NCI stupanj po bolesniku (%)	
			Svi stupnjevi	Stupnjevi 3-4
Infekcije i infestacije	Često	Neutropenijska infekcija	2,4	2,4
		Infekcije (virusne, bakterijske, gljivične)	7,6	3,6
	Manje često	Neutropenijska sepsa	0,2	0,2
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	Manje često	Tumorska bol	0,2	0,2
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Vrlo često	Neutropenija	79,6	54,6
		Leukopenija	84,5	45,2
		Anemija	92,8	17,3
		Trombocitopenija	53,5	4,9
	Često	Febrilna neutropenija	6,7	6,7
Poremećaji imunološkog sustava	Često	Preosjetljivost	1,3	0,2
Endokrini poremećaji	Manje često	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH) ^a	0,4 ^b	0,4 ^b
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Hiponatremija	39,8	11,7
		Smanjen apetit	34,2	2,7
	Često	Dehidracija	4,4	2,0
Psihijatrijski poremećaji	Često	Nesanica	5,1	0,2
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Periferna senzorna neuropatija	11,3	0,9
	Često	Sinkopa	1,1	1,1
		Glavobolja	6,2	0,7
		Omaglica	5,3	0,4
		Neuralgija	4,4	0,4
		Disgeuzija	3,3	0
		Neuropatija	1,3	0
	Manje često	Periferna motorna neuropatija	0,4	0

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave	Najgori NCI stupanj po bolesniku (%)	
			Svi stupnjevi	Stupnjevi 3-4
	Rijetko	Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije ^a	0,03 ^b	0,03 ^b
Poremećaji oka	Manje često	Smetnje vida	0,4	0
Poremećaji uha i labirinta	Često	Bol u uhu	1,1	0
	Manje često	Vrtoglavica	0,9	0,4
		Tinitus	0,9	0
Srčani poremećaji	Često	Tahikardija	1,8	0,2
	Manje često	Ishemija miokarda	0,7	0,7
		Infarkt miokarda	0,2	0,2
Krvožilni poremećaji	Često	Hipertenzija	3,1	1,6
		Venska tromboza ^c	3,6	0,4
		Flebitis	2,4	0
		Hipotenzija	1,1	0,2
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često	Dispneja	4,2	0,4
		Kašalj	2,2	0
	Manje često	Akutni respiratorni distres sindrom	0,2	0,2
		Faringolaringealna bol	0,9	0
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Konstipacija	54,9	15,1
		Bol u abdomenu	21,6	4,7
		Povraćanje	27,3	2,9
		Mučnina	40,9	2,9
		Stomatitis	27,1	2,7
		Proljev	12,9	0,9
	Često	Ileus	2,7	2,2
		Disfagija	2,0	0,4
		Bukalni poremećaji	4,0	0,2
		Dispepsija	5,1	0,2
	Manje često	Odinofagija	0,4	0,2
		Želučani poremećaji	0,8	0
		Ezofagitis	0,4	0,2
		Poremećaji desni	0,7	0
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	Alopecija	28,9	Nije primjenjivo
	Često	Osip	1,8	0
		Urtikarija	1,1	0
		Pruritus	1,1	0
		Hiperhidroza	1,1	0
	Manje često	Suha koža	0,9	0
		Eritem	0,4	0
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Mijalgija	16,7	3,1
	Često	Mišićna slabost	1,8	0,7
		Artralgija	7,1	0,4
		Bol u leđima	4,9	0,4
		Bol u čeljusti	5,6	0
		Bol u udovima	2,4	0
		Koštana bol	2,9	0
		Mišićno-koštana bol	2,7	0,2
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	Zatajenje bubrega	0,2	0,2

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojave	Najgori NCI stupanj po bolesniku (%)	
			Svi stupnjevi	Stupnjevi 3-4
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrlo često	Astenija/umor	55,3	15,8
		Reakcija na mjestu injiciranja	26,4	0,4
		Pireksija	11,7	0,4
	Često	Bol u prsnom košu	4,7	0,9
		Zimica	2,2	0,2
		Bol	3,1	0,2
		Edem	1,1	0
	Manje često	Ekstravazacija	0,7	0
Pretrage	Vrlo često	Smanjenje tjelesne težine	24,0	0,4
	Manje često	Povišene transaminaze	0,4	0
		Povećanje tjelesne težine	0,2	0

^a nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet

^b učestalost izračunata na temelju kliničkog ispitivanja koje nije povezano s karcinomom tranzicijskih stanica urotela

^c uključuje: flebitis (2,4%), duboku vensku trombozu (0,4%), površinski flebitis (0,2%), tromboflebitis (0,2%) i površinski tromboflebitis (0,2%)

Nuspojave u svim indikacijama

Nuspojave koje se javljaju u bolesnika s karcinomom prijelaznih stanica urotela i u bolesnika s drugim indikacijama te potencijalno teške ili nuspojave koje su posljedica učinaka vinka alkaloida, opisane su u nastavku:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Neutropenija 3./4. stupnja zabilježena je kod 43,8% bolesnika. Teška anemija i trombocitopenija bile su manje česte (8,8% odnosno 3,1%). Febrilna neutropenija definirana kao ABN < 1000/mm³ i vrućica ≥ 38,5 °C nepoznatog podrijetla bez klinički mikrobiološki dokumentirane infekcije (NCI CTC verzija 2.0) zabilježena je kod 5,2% bolesnika. Infekcija s neutropenijom 3./4. stupnja zabilježena je kod 2,8% bolesnika.

Ukupno 8 bolesnika (0,6% liječene populacije) umrlo je od infekcije kao komplikacije koja se pojavila tijekom neutropenije.

Poremećaji probavnog sustava

Konstipacija je učinak razreda vinka alkaloida: 11,8% bolesnika imalo je tešku konstipaciju tijekom liječenja vinfluninom. Ileus 3./4. stupnja prijavljen kod 1,9% bolesnika bio je reverzibilan uz primjenu medicinskih sredstava. Konstipacija se liječi primjenom medicinskih sredstava (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji živčanog sustava

Periferna senzorna neuropatija je učinak razreda vinka alkaloida. 3. stupanj imalo je 0,6% bolesnika. Svi slučajevi su se razriješili tijekom ispitivanja.

Prijavljeni su rijetki slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (vidjeti dio 4.4).

Kardiovaskularni poremećaji

Srčani učinci poznati su učinak razreda vinka alkaloida. Infarkt miokarda ili ishemiju doživjelo je 0,5% bolesnika, a većina ih je prethodno imala kardiovaskularnu bolest ili faktore rizika. Jedan je bolesnik umro nakon infarkta miokarda, a drugi zbog kardiopulmonarnog zastoja.

Nakon primjene vinflunina primijećen je manji broj produljenja QT intervala.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Dispneja se pojavila kod 3,2% bolesnika, no rijetko je bila teška (3./4. stupnja: 1,2%).

Bronhospazam je prijavljen kod jednog bolesnika koji je primao vinflunin u drugoj indikaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Glavni toksični učinak predoziranja vinfluninom je supresija koštane srži s rizikom od teške infekcije. Nema poznatog protulijeka za predoziranje vinfluninom. U slučaju predoziranja bolesnika treba zadržati u specijaliziranoj jedinici i pomno nadzirati njegove vitalne funkcije. Treba poduzeti i druge odgovarajuće mjere kao što su transfuzije krvi, primjena antibiotika i faktora rasta.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, vinka alkaloidi i analozi, ATK oznaka: L01CA05

Mehanizam djelovanja

Vinflunin se veže na tubulin na ili blizu vezivnih mjesta vinka alkaloida inhibirajući njegovu polimerizaciju u mikrotubule, što za posljedicu ima supresiju dinamike citosekeleta, prekid dinamike mikrotubula, mitotski zastoj i apoptozu. Vinflunin pokazuje *in vivo* značajno protutumorsko djelovanje protiv širokog spektra ljudskih ksenogeničnih presađaka u miševa u vidu produljenja preživljavanja i inhibicije rasta tumora.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Jedno ispitivanje faze III i dva ispitivanja faze II podržavaju uporabu Javloru za liječenje uznapredovalog ili metastatskog karcinoma prijelaznih stanica urotela kao terapiju druge linije nakon neuspjeha prethodnog protokola s platinom.

U dva multicentrična otvorena klinička ispitivanja faze II s jednim krakom, 202 bolesnika liječena su vinfluninom.

U multicentričnom, otvorenom, kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III 253 bolesnika randomizirana su u skupinu koja je primala terapiju vinfluninom + najbolju potpornu njegu (engl. *best supportive care*, BSC) dok je 117 bolesnika primalo samo BSC.

Medijan ukupnog preživljenja (engl. *overall survival*, OS) bio je 6,9 mjeseci (vinflunin + BSC) naspram 4,6 mjeseci (BSC), no ova razlika nije dosegla statističku značajnost; omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) 0,88 (95%-tni interval pouzdanosti [engl. *confidence interval*, CI] 0,69; 1,12). Međutim, uočen je statistički značajan učinak na preživljenje bez progresije bolesti. Medijan preživljenja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) bio je 3,0 mjeseca (vinflunin + BSC) naspram 1,5 mjeseci (BSC) ($p = 0,0012$).

Također, prethodno određena multivarijantna analiza provedena na populaciji koju se namjeravalo liječiti (engl. *intent to treat*, ITT) pokazala je da vinflunin ima statistički značajan terapijski učinak ($p = 0,036$) na ukupno preživljenje kad se uzmu u obzir prognostički čimbenici (funkcionalni status, visceralna zahvaćenost, alkalna fosfataza, hemoglobin, zračenje zdjelice); omjer hazarda 0,77 (95%-tni CI 0,61; 0,98). Uočena je i statistički značajna razlika u ukupnom preživljenju ($p = 0,040$) populacije koja je zadovoljila ključne kriterije (iz koje je isključeno 13 bolesnika s klinički značajnim kršenjima protokola na početku ispitivanja koji nisu bili zadovoljili ključne kriterije); omjer hazarda 0,78 (95%-tni CI 0,61; 0,99). Ovo se smatra najrelevantnijom populacijom za analizu djelotvornosti jer najbolje odražava populaciju namijenjenu za liječenje.

Djelotvornost je bila dokazana i kod bolesnika s prethodnom primjenom cisplatina i kod bolesnika koji prethodno nisu primali cisplatin.

U populaciji koja je zadovoljila uključne kriterije, analiza ukupnog preživljenja (OS) u podskupinama bolesnika s prethodnom primjenom cisplatina i onih koji su primali BSC pokazala je omjer hazarda (HR) (95%-tni CI) = [0,64 (0,40 – 1,03); p = 0,0821] bez prethodne primjene cisplatina i omjer hazarda (HR) (95%-tni CI) = [0,80 (0,60 – 1,06); p = 0,1263] uz prethodnu primjenu cisplatina. Nakon prilagodbe za prognostičke čimbenike analize OS-a u podskupinama bolesnika bez prethodne primjene cisplatina ili s njom pokazale su omjer hazarda (HR) (95%-tni CI) = [0,53 (0,32 – 0,88); p = 0,0143] odnosno omjer hazarda (HR) (95%-tni CI) = [0,70 (0,53 – 0,94); p=0,0174]. U analizama preživljenja bez progresije bolesti (PFS) u podskupina bolesnika s prethodnom primjenom cisplatina i onih koji su primali BSC, dobiveni su sljedeći rezultati: omjer hazarda (HR) (95%-tni CI) = [0,55 (0,34 – 0,89); p = 0,0129] bez prethodne primjene cisplatina i omjer hazarda (HR) (95%-tni CI) = [0,64 (0,48 – 0,85); p = 0,0040] uz prethodnu primjenu cisplatina. Nakon prilagodbe za prognostičke čimbenike analize PFS-a u podskupinama bolesnika bez prethodne primjene cisplatina ili s njom pokazale su omjer hazarda (HR) (95%-tni CI) = [0,51 (0,31 – 0,86); p = 0,0111] odnosno omjer hazarda (HR) (95%-tni CI) = [0,63 (0,48 – 0,84); p = 0,0016].

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Javlor u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikaciji liječenja karcinoma mokraćovoda i mokraćnog mjehura i liječenja karcinoma dojke (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika vinflunina je linearna u rasponu primijenjenih doza (od 30 mg/m² do 400 mg/m²) u bolesnika s rakom.

Izloženost vinfluninu u krvi (AUC) u značajnoj je korelaciji s težinom leukopenije, neutropenije i umora.

Distribucija

Vinflunin se umjereno veže za bjelancevine ljudske plazme ($67,2 \pm 1,1\%$) pri čemu je omjer između koncentracija u plazmi i cijeloj krvi $0,80 \pm 0,12$. Vezanje na bjelancevine uglavnom uključuje lipoproteine visoke gustoće i serumski albumin te je nezasićeno u rasponu koncentracija vinflunina primijećenih kod bolesnika. Vezanje na alfa-1 kiseli glikoprotein i trombocite je zanemarivo (< 5%). Terminalni volumen distribucije je velik, 2422 ± 676 litara (oko 35 l/kg), što upućuje na opsežnu distribuciju u tkiva.

Biotransformacija

Sve utvrđene metabolite stvara izoenzim citokroma CYP3A4, osim 4-O-deacetilvinflunina (DVFL), jedinog aktivnog metabolita i glavnog metabolita u krvi kojeg tvori veći broj esteraza.

Eliminacija

Vinflunin se eliminira nakon multieksponencijalnog pada koncentracije, s terminalnim poluvremenom ($t_{1/2}$) blizu 40 h. DVFL se polako stvara i eliminira sporije nego vinflunin ($t_{1/2}$ otprilike 120 h).

Izlučivanje vinflunina i njegovih metabolita odvija se putem fecesa (2/3) i mokraće (1/3).

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi u 372 bolesnika (656 farmakokinetičkih profila) ukupni klirens krvi iznosio je 40 l/h s niskom varijabilnosti između ispitanika i kod svakog ispitanika zasebno (25% i 8%, izraženo kao koeficijent varijacije).

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Oštećenje funkcije jetre

Nisu zabilježene nikakve promjene farmakokinetike vinflunina i DVFL-a u 25 bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre. To je dodatno potvrdila populacijska farmakokinetička analiza (izostanak veze između klirensa vinflunina i bioloških markera oštećenja funkcije jetre). Međutim, preporučuju se prilagodbe doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Provedeno je farmakokinetičko ispitivanje faze I na 2 skupine bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega razvrstanih prema izračunatim vrijednostima klirensa kreatinina (CrCl): skupina 1 (n = 13 bolesnika) s umjerenim oštećenjem ($40 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ mL/min}$) i skupina 2 (n = 20 bolesnika) s teškim oštećenjem ($20 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ mL/min}$). Farmakokinetički rezultati ovog ispitivanja ukazuju na smanjenje klirensa vinflunina kad se smanjuje CrCl. To je dodatno potvrdila populacijska farmakokinetička analiza (56 bolesnika s CrCl-om između 20 mL/min i 60 mL/min) pokazujući da na klirens vinflunina utječe vrijednost klirensa kreatinina (formula prema Cockcroftu i Gaultu). Preporučuju se prilagodbe doze u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe (≥ 75 godina)

Farmakokinetičko ispitivanje faze I provedeno je na starijim bolesnicima (n = 46). Doze vinflunina bile su prilagođene prema 3 dobne skupine kako je prikazano u nastavku:

Dob (y)	Broj bolesnika	Vinflunin (mg/m ²)
[70 – 75 [	17	320
[75 – 80 [	15	280
≥ 80	14	250

Klirens vinflunina značajno se smanjio u bolesnika u dobi od 80 i više godina u usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnika mlađih od 70 godina.

Farmakokinetika vinflunina nije se promijenila za bolesnike u dobi od 70 do 75 godina i u dobi između 75 i 80 godina.

Na temelju farmakokinetike i podataka o sigurnosti preporučuju se smanjenja doze kod starijih skupina: bolesnika u dobi od 75 do 80 godina; i starijih od 80 godina.

Za daljnje cikluse dozu treba prilagoditi u slučaju toksičnosti (vidjeti dio 4.2).

Drugo

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi ni spol ni funkcionalni status (prema ECOG ljestvici) nije imao utjecaj na klirens vinflunina koji je izravno proporcionalan površini tijela.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja sa snimanjem distribucije nakon davanja radioaktivnog vinflunina štakorima pokazala su da razine tog spoja u plućima, bubrezima, jetri, žlijezdama slinovnicama i endokrinim žlijezdama te probavnom sustavu rastu brže nego u krvi.

Neklinički podaci pokazali su umjerenu do tešku neutropeniju i blagu anemiju kod svih ispitanih vrsta uz jetrenu toksičnost kod pasa i štakora (koju karakteriziraju o dozi ovisna povećanja jetrenih transaminaza i nekroza jetre/hepatoceluralne promjene pri visokim dozama). Ti toksični učinci bili su ovisni o dozi i potpuno ili djelomično reverzibilni nakon jednomjesečnog razdoblja oporavka.

Vinflunin nije inducirao perifernu neuropatiju u životinja.

Mikronukleus test *in vivo* na štakorima pokazao je da je vinflunin klastogen (inducira lomove kromosoma), dok se u testu mišjeg limfoma pokazao kao mutagen i klastogen (bez metaboličke aktivacije).

Karcinogeni potencijal vinflunina nije ispitivan.

Ispitivanja reprodukcije pokazala su da vinflunin ima embrioletalne i teratogene učinke u kunića i teratogene učinke u štakora. Tijekom ispitivanja prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora vinflunin je inducirao malformacije maternice i rodnice kod 2 ženke i negativno utjecao na parenje i/ili implantaciju jajašca te značajno smanjio broj zametaka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine.

Razrijeđena otopina

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenog lijeka u sljedećim slučajevima:

- zaštićen od svjetlosti u infuzijskoj vrećici od polietilena ili poli(vinilklorida): do 6 dana u hladnjaku (2 °C – 8 °C) ili do 24 sata na temperaturi od 25 °C;
- izložen svjetlosti u infuzijskom kompletu od polietilena ili poli(vinilklorida) do 1 sat na temperaturi od 25 °C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se postupak razrjeđivanja nije proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočice od bezbojnog stakla tipa I zatvorene sivim laminiranim butilnim gumenim čepom ili crnim klorobutilnim čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom žute boje za bočicu od 2 mL (50 mg vinflunina), ružičaste boje za bočicu od 4 mL (100 mg vinflunina) ili narančaste boje za bočicu od 10 mL (250 mg vinflunina) koncentrata za otopinu za infuziju.

Veličina pakiranja od 1 i 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće mjere opreza za pripremu i primjenu

Vinflunin je citotoksični protutumorski lijek pa je pri rukovanju s Javlorom, kao i s drugim potencijalno toksičnim spojevima, potreban oprez. Treba razmotriti postupke za pravilno rukovanje i zbrinjavanje protutumorskih lijekova. Svi postupci prijenosa zahtijevaju strogu primjenu aseptičkih tehnika, po mogućnosti uporabu zaštitne komore s vertikalnim laminarnim strujanjem zraka. Javlor otopinu za infuziju smije pripremiti i primijeniti samo osoblje koje je odgovarajuće osposobljeno za rukovanje citotoksičnim lijekovima. Trudnice ne smiju rukovati Javlorom. Preporučuje se uporaba rukavica, zaštitnih naočala i zaštitne odjeće.

Ako otopina dođe u doticaj s kožom, kožu treba odmah temeljito oprati sapunom i vodom. Ako dođe u doticaj sa sluznicom, sluznicu treba odmah temeljito isprati vodom.

Razrjeđivanje koncentrata

Volumen Javlora (koncentrata) koji odgovara izračunatoj dozi vinflunina treba umiješati u 100-mililitarsku vrećicu otopine natrijeva klorida 9 mg/mL (0,9%) za infuziju. Može se upotrijebiti i otopina glukoze 50 mg/mL (5%) za infuziju. Razrijeđenu otopinu potrebno je zaštititi od svjetlosti sve do njene primjene (vidjeti dio 6.3).

Način primjene

Javlor se primjenjuje SAMO intravenski.

Javlor je samo za jednokratnu uporabu.

Nakon razrjeđivanja koncentrata lijeka Javlor, otopina za infuziju primijenit će se na sljedeći način:

- Treba pripremiti venski pristup za 500-mililitarsku vrećicu 9 mg/mL (0,9%) otopine natrijeva klorida ili 50 mg/mL (5%) otopine glukoze za infuziju u veliku venu, po mogućnosti na gornjem dijelu podlaktice ili koristeći centralni venski kateter. Treba izbjegavati vene nadlanice i one blizu zglobova.
- Intravensku infuziju treba početi s polovicom 500-mililitarske vrećice 9 mg/mL (0,9%) otopine natrijeva klorida za infuziju ili 50 mg/mL (5%) otopine glukoze za infuziju, tj. 250 mL uz slobodan protok kako bi se vena isprala.
- Javlor otopinu za infuziju treba uvesti u bočno mjesto za injekciju najbliže 500-mililitarskoj vrećici kako bi se Javlor tijekom primjene dodatno razrijedio.
- Infuzija Javlora otopine za infuziju treba trajati 20 minuta.
- Potrebno je često provjeravati protočnost i zadržati mjere opreza za slučaj ektravazacije cijelo vrijeme trajanja infuzije.
- Po završetku infuzije preostalih 250 mL otopine natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/mL (0,9%) ili otopine glukoze za infuziju od 50 mg/mL (5%) iz vrećice treba pustiti da iscure pri slobodnom protoku od 300 mL/h. Da bi se vena isprala, primjena Javlora otopine za infuziju uvijek treba biti popraćena najmanje jednakim volumenom 9 mg/mL (0,9%) otopine natrijeva klorida za infuziju ili 50 mg/mL (5%) otopine glukoze za infuziju.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/550/001-012

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. rujna 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. svibnja 2014.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Francuska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Javlor 25 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju
vinflunin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan mL koncentrata sadrži 25 mg vinflunina (u obliku vinfluninditartarata).

Jedna bočica od 2 mL sadrži 50 mg vinflunina (u obliku vinfluninditartarata)

Jedna bočica od 4 mL sadrži 100 mg vinflunina (u obliku vinfluninditartarata)

Jedna bočica od 10 mL sadrži 250 mg vinflunina (u obliku vinfluninditartarata)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Voda za injekcije kao pomoćna tvar.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica od 2 mL

10 bočica od 2 mL

1 bočica od 4 mL

10 bočica od 4 mL

1 bočica od 10 mL

10 bočica od 10 mL

50 mg / 2 mL

100 mg / 4 mL

250 mg / 10 mL

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjenjuje se SAMO intravenski, nakon razrjeđivanja.

Smrtonosan ako se primjenjuje drugim putem.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično: Rukujte s oprezom

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Za rok valjanosti razrijeđenog lijeka pročitajte uputu o lijeku.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.



Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/09/550/001 (kutija s 1 bočicom od 2 mL sa sivim čepom)
EU/1/09/550/002 (kutija s 10 bočica od 2 mL sa sivim čepom)
EU/1/09/550/003 (kutija s 1 bočicom od 4 mL sa sivim čepom)
EU/1/09/550/004 (kutija s 10 bočica od 4 mL sa sivim čepom)
EU/1/09/550/005 (kutija s 1 bočicom od 10 mL sa sivim čepom)
EU/1/09/550/006 (kutija s 10 bočica od 10 mL sa sivim čepom)
EU/1/09/550/007 (kutija s 1 bočicom od 2 mL s crnim čepom)
EU/1/09/550/008 (kutija s 10 bočica od 2 mL s crnim čepom)
EU/1/09/550/009 (kutija s 1 bočicom od 4 mL s crnim čepom)
EU/1/09/550/010 (kutija s 10 bočica od 4 mL s crnim čepom)
EU/1/09/550/011 (kutija s 1 bočicom od 10 mL s crnim čepom)
EU/1/09/550/012 (kutija s 10 bočica od 10 mL s crnim čepom)

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj}

SN: {broj}

NN: {broj}

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Javlor 25 mg/mL sterilni koncentrat
vinflunin
SAMO i.v. primjena, nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Vidjeti uputu o lijeku

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

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

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Javlor 25 mg/mL koncentrat za otopinu za infuziju vinflunin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Javlor i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Javlor
3. Kako primjenjivati Javlor
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Javlor
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Javlor i za što se koristi

Javlor sadrži djelatnu tvar vinflunin koja pripada skupini lijekova protiv raka nazvanih vinka alkaloidi. Ti lijekovi utječu na rast stanica raka zaustavljajući diobu stanica, što dovodi do stanične smrti (citotoksičnost).

Javlor se koristi za liječenje uznapredovalog ili metastatskog raka mokraćnog mjehura i mokraćnih puteva nakon neuspjeha prethodne terapije koja je uključivala platinu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Javlor

Nemojte primjenjivati Javlor

- ako ste alergični na djelatnu tvar (vinflunin) ili druge vinka alkaloida (vinblastin, vinkristin, vindezin, vinorelbin),
- ako ste imali (u zadnja 2 tjedna) ili trenutačno imate tešku infekciju,
- ako su Vam razine bijelih krvnih stanica (leukocita) i/ili trombocita preniske,
- ako dojite.

Upozorenja i mjere opreza

Obavijestite liječnika:

- ako imate jetrene, bubrežne ili srčane tegobe,
- ako imate bilo koje neurološke simptome, što može biti znak „sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije”: oticanja mozga s obično privremenim učincima kao što su glavobolje, promjene duševnog stanja koje mogu dovesti do smetenosti i kome, konvulzije, promjene vida, visok krvni tlak, mučnina i povraćanje. Možda ćete morati prestati uzimati ovaj lijek,
- ako imate simptome hiponatrije (niske razine natrija u krvi) ili „sindroma neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona” kao što su glavobolja, umor, napadaji ili koma. Preporučuje se redovito praćenje razine natrija u serumu tijekom liječenja lijekom Javlor,
- ako uzimate druge lijekove navedene u poglavlju „Drugi lijekovi i Javlor” u nastavku,

- ako imate zatvor ili se liječite lijekovima protiv boli (opiodima) ili imate rak u trbuhu ili ste prethodno imali operaciju trbuha. Zatvor je vrlo česta nuspojava Javlor. Možda ćete dobiti laksative za sprječavanje zatvora.
- ako želite začeti dijete (pogledajte važne preporuke za muškarce i žene u dijelu „Trudnoća, dojenje i plodnost” u nastavku).

Vaša krvna slika redovito će se provjeravati prije i tijekom liječenja jer je niska razina krvnih stanica vrlo česta nuspojava primjene Javlor.

Intratekalna primjena Javlor može biti smrtonosna. Javlor se ne smije davati intratekalno (u kralježnicu).

Djeca i adolescenti

Javlor nije namijenjen za primjenu u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Javlor

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito biste trebali obavijestiti liječnika ako uzimate lijekove koji sadrže bilo koju od sljedećih djelatnih tvari:

- ketokonazol i itrakonazol, koji se koriste za liječenje gljivične infekcije,
- opiodi, koji se koriste za liječenje boli,
- ritonavir, koji se koristi za liječenje infekcije virusom HIV-a,
- doksorubicin, pegilirani liposomalni doksorubicin, paklitaksel i docetaksel koji se koriste za liječenje nekih vrsta raka,
- rifampicin, koji se koristi za liječenje tuberkuloze ili meningitisa,
- biljni pripravak koji sadrži *Hypericum perforatum* (gospinu travu) koji se koristi za liječenje blage do umjerene depresije.

Ili ako uzimate lijekove za koje se zna da uzrokuju promjene na elektrokardiogramu (EKG), osobito lijekove za koje se zna da uzrokuju „produljenje QT intervala”.

Javlor s hranom i pićem

Obavijestite liječnika ako pijete sok od grejpa jer on može pojačati učinak Javlor.

Također biste trebali piti vodu i jesti namirnice s visokim udjelom vlakana.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije početka terapije.

Ako ste muškarac i ili žena u plodnoj dobi, morate primjenjivati odgovarajuću i učinkovitu metodu kontracepcije tijekom liječenja i još 4 mjeseca nakon posljednje doze Javlor ako ste muškarac, odnosno još 7 mjeseci nakon posljednje doze Javlor ako ste žena.

Trudnoća

Ne smijete primati Javlor ako ste trudni, osim ako je to neophodno.

Ako zatrudnite tijekom liječenja, trebate biti informirani o riziku za nerođeno dijete i pažljivo nadzirani.

Dojenje

Ne smijete dojit tijekom liječenja lijekom Javlor.

Plodnost

Ako želite začeti dijete, potražite savjet liječnika. Ako želite, možete potražiti savjet o pohranjivanju sperme prije početka terapije zbog mogućnosti ireverzibilne neplodnosti uslijed terapije vinfluninom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Javlor može uzrokovati nuspojave kao što su umor, omaglica, vrtoglavica, poremećaj vida i nesvjestica. Nemojte upravljati vozilima ni raditi sa strojevima bez savjetovanja s liječnikom.

3. Kako primjenjivati Javlor

Doza

Preporučena doza u odraslih bolesnika je 320 mg/m² tjelesne površine (izračunava je liječnik na temelju Vaše težine i visine). Liječenje će se ponoviti svaka 3 tjedna.

Prilagodba doze prema dobi nije potrebna za bolesnike mlađe od 75 godina. Liječnik će Vam prilagoditi dozu ako imate 75 ili više godina.

Liječnik će prilagoditi i početnu dozu Javlora ovisno o tjelesnom stanju i posebnim okolnostima:

- ako ste prethodno bili zračeni u predjelu zdjelice
- ako imate umjerene ili teške bubrežne tegobe
- ako imate probleme s jetrom.

Tijekom liječenja liječnik može smanjiti dozu Javlora, odgoditi ili prekinuti liječenje ako ćete imati određene nuspojave.

Kako se Javlor daje

Javlor se MORA primjenjivati SAMO u venu (intravenski).

Javlor će Vam dati zdravstveni radnik (kvalificiran za primjenu terapija za rak u specijaliziranim zdravstvenim jedinicama) u obliku intravenske infuzije (kapanje u venu) u trajanju od 20 minuta.

Javlor je koncentrat koji se prije primjene mora razrijediti.

Ako primite više Javlora nego što ste trebali

Ovaj će Vam lijek dati Vaš liječnik ili medicinska sestra. U slučaju da ste primili previše lijeka (predoziranje), liječnik će provjeriti imate li nuspojave.

Ako ste zaboravili primijeniti Javlor

Vrlo je važno da ne propustite dozu ovog lijeka. Ako propustite termin, **odmah nazovite svog liječnika** kako biste dogovorili novi termin.

Ako prestanete primjenjivati Javlor

Vaš liječnik će odlučiti kada trebate prekinuti liječenje. Ako želite prijevremeno prekinuti liječenje, morat ćete sa svojim liječnikom razgovarati o drugim mogućnostima liječenja koje su Vam dostupne.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite liječnika ako razvijete bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava tijekom liječenja Javlorom:

- vrućicu i/ili zimicu koje mogu biti znakovi infekcije,
- bol u prsnoj koži koja može biti znak srčanog udara,
- zatvor koji ne reagira na liječenje laksativima,
- neurološke simptome, što može biti znak „sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije”: oticanja mozga s obično privremenim učincima kao što su glavobolje, promjene duševnog stanja koje mogu dovesti do smetenosti i kome, konvulzije, promjene vida, visok krvni tlak, mučnina i povraćanje (pogledajte dio 2. „Upozorenja i mjere opreza”).

Druge nuspojave mogu uključivati:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- bol u trbuhu, mučnina, povraćanje
- zatvor, proljev
- upala sluznice usta (stomatitis)
- umor (astenija), mišićna bol (mijalgija)
- gubitak osjeta dodira zbog oštećenja živaca (periferna senzorna neuropatija)
- smanjenje tjelesne težine, smanjenje apetita
- gubitak kose (alopecija)
- reakcije na mjestu injekcije (bol, crvenilo, oticanje)
- vrućica
- niske razine bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i/ili krvnih pločica (na temelju krvnih pretraga)
- niske razine natrija u krvi (hiponatremija) na temelju krvnih pretraga.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcije (neutropenijska infekcija, febrilna neutropenija, infekcije (virusne, bakterijske, gljivične)) sa simptomima kao što su visoka vrućica i pogoršanje općeg zdravlja
- zimica, pretjerano znojenje (hiperhidroza), bol
- alergija (preosjetljivost), dehidracija, glavobolja, kožni osip, svrbež (pruritus), urtikarija
- gubitak pokreta u mišićima crijeva (ileus), probavne tegobe (dispepsija), otežano gutanje (disfagija), bukalni poremećaji (bol u ustima, na jeziku i u zubima), promjena okusa
- mišićna slabost, bol u čeljusti, bol u udovima, bol u leđima, bol u zglobovima, mišićna bol, koštana bol, bol u uhu
- omaglica, nesanica, privremeni gubitak svijesti (nesvjestica)
- otežani tjelesni pokreti zbog oštećenja živaca (neuropatija) i bol živaca (neuralgija)
- ubrzano kucanje srca (tahikardija), povišeni krvni tlak, sniženi krvni tlak
- otežano disanje (dispneja), kašalj, bol u prsnom košu
- oticanje ruku, šaka, stopala, gležnjeva, nogu ili drugih dijelova tijela (edem)
- upala vena (flebitis) i stvaranje krvnih ugrušaka u krvnim žilama (venska tromboza).

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- infekcija krvi s niskim razinama bijelih krvnih stanica (neutropenijska sepsa)
- smetnje vida
- suha koža, crvenilo kože (eritem)
- oštećenje živaca koje uzrokuje poremećaje kontrakcije mišića (periferna motorna neuropatija)
- upala jednjaka (ezofagitis), bol pri gutanju (odinofagija), bol u grlu (bol u ždrijelu i grkljanu), poremećaji desni
- povećanje tjelesne težine
- tegobe s mokrenjem koje bi mogle biti znak da bubrezi ne rade pravilno (zatajenje bubrega)
- zvonjenje ili zujanje u ušima (tinitus)
- povećanje jetrenih enzima (transaminaze) na temelju krvnih pretraga
- „sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona”, poremećaj koji uzrokuje niske razine natrija u krvi
- tumorska bol
- osjećaj vrtnje (vrtoglavica)
- srčani udar (infarkt miokarda), smanjen dotok krvi (ishemija miokarda)
- otežano disanje, koje može biti simptom stanja poznatog kao „akutni respiratorni distress sindrom” i može biti teško i opasno po život
- ekstravazacija (kada lijek koji se inače ubrizgava u venu iscure ili se slučajno ubrizga u tkivo koje okružuje venu, gdje može izazvati ozbiljno oštećenje).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Javlor

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kartonskoj kutiji iza „Rok valjanosti” ili oznake „EXP”.

Malo je vjerojatno da ćete morati sami pohraniti ovaj lijek.

Uvjeti čuvanja detaljno su opisani u dijelu namijenjenom medicinskim ili zdravstvenim radnicima.

Neotvorene bočice

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Razrijeđena otopina

Razrijeđenu otopinu treba odmah primijeniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Javlor sadrži

- Djelatna tvar je vinflunin. Jedan mL koncentrata sadrži 25 mg vinflunina (u obliku vinfluninditartarata).
Jedna bočica od 2 mL sadrži 50 mg vinflunina (u obliku vinfluninditartarata).
Jedna bočica od 4 mL sadrži 100 mg vinflunina (u obliku vinfluninditartarata).
Jedna bočica od 10 mL sadrži 250 mg vinflunina (u obliku vinfluninditartarata).
- Drugi sastojak je voda za injekcije.

Kako Javlor izgleda i sadržaj pakiranja

Javlor je bistra, bezbojna do blijedožuta otopina. Isporučuje se u bezbojnim staklenim bočicama zatvorenim gumenim čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* kapicom žute boje za bočicu od 2 mL, ružičaste boje za bočicu od 4 mL ili narančaste boje za bočicu od 10 mL koncentrata. Svako pakiranje sadrži 1 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francuska

Proizvođač

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Sljedeće informacije namijenjene su samo medicinskim ili zdravstvenim radnicima:

UPUTE ZA UPORABU

Opće mjere opreza za pripremu i primjenu

Vinflunin je citotoksični protutumorski lijek pa je pri rukovanju s Javlorom, kao i s drugim potencijalno toksičnim spojevima, potreban oprez. Treba razmotriti postupke za pravilno rukovanje i zbrinjavanje protutumorskih lijekova. Svi postupci prijenosa zahtijevaju strogu primjenu aseptičkih tehnika, po mogućnosti uporabu zaštitne komore s vertikalnim laminarnim strujanjem zraka. Javlor otopinu za infuziju smije pripremiti i primijeniti samo osoblje koje je odgovarajuće osposobljeno za rukovanje citotoksičnim lijekovima. Trudnice ne smiju rukovati Javlorom. Preporučuje se uporaba rukavica, zaštitnih naočala i zaštitne odjeće.

Ako otopina dođe u doticaj s kožom, kožu treba odmah temeljito oprati sapunom i vodom. Ako dođe u doticaj sa sluznicom, sluznicu treba odmah temeljito isprati vodom.

Razrjeđivanje koncentrata

Volumen Javlora (koncentrata) koji odgovara izračunatoj dozi vinflunina treba umiješati u 100-mililitarsku vrećicu 9 mg/mL (0,9%) otopine natrijeva klorida za infuziju. Može se upotrijebiti i 50 mg/mL (5%) otopina glukoze za infuziju. Razrijeđenu otopinu potrebno je zaštititi od svjetlosti sve do njene primjene (vidjeti dio 6.3).

Način primjene

Javlor se primjenjuje SAMO intravenski.

Javlor je samo za jednokratnu uporabu.

Nakon razrjeđivanja koncentrata lijeka Javlor, otopina za infuziju primijenit će se na sljedeći način:

- Treba pripremiti venski pristup za 500-mililitarsku vrećicu 9 mg/mL (0,9%) otopine natrijeva klorida ili 50 mg/mL (5%) otopine glukoze za infuziju u veliku venu, po mogućnosti na gornjem dijelu podlaktice ili koristeći centralni venski kateter. Treba izbjegavati vene nadlanice i one blizu zglobova.
- Intravensku infuziju treba početi s polovicom 500-mililitarske vrećice 9 mg/mL (0,9%) otopine natrijeva klorida za infuziju ili 50 mg/mL (5%) otopine glukoze za infuziju, tj. 250 mL uz slobodan protok kako bi se vena isprala.
- Javlor otopinu za infuziju treba uvesti u bočno mjesto za injekciju najbliže 500-mililitarskoj vrećici kako bi se Javlor tijekom primjene dodatno razrijedio.
- Infuzija Javlora otopine za infuziju treba trajati 20 minuta.
- Potrebno je često provjeravati protočnost i zadržati mjere opreza za slučaj ektravazacije cijelo vrijeme trajanja infuzije.

- Po završetku infuzije preostalih 250 mL otopine natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/mL (0,9%) ili otopine glukoze za infuziju od 50 mg/mL (5%) iz vrećice treba pustiti da iscuri pri slobodnom protoku od 300 mL/h. Da bi se vena isprala, primjena Javlor otopine za infuziju uvijek treba biti popraćena najmanje jednakim volumenom 9 mg/mL (0,9%) otopine natrijeva klorida za infuziju ili 50 mg/mL (5%) otopine glukoze za infuziju.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima za citotoksične lijekove.

Uvjeti čuvanja

Neotvorene bočice

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Razrijeđena otopina:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenog lijeka u sljedećim slučajevima:

- zaštićen od svjetlosti u infuzijskoj vrećici od polietilena ili poli(vinilklorida): do 6 dana u hladnjaku (2 °C – 8 °C) ili do 24 sata na temperaturi od 25 °C;
- izložen svjetlosti u infuzijskom kompletu od polietilena ili poli(vinilklorida): do 1 sat na temperaturi od 25 °C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek treba primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i normalno ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se postupak razrjeđivanja nije proveo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.