

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Javlor 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 25 mg vinflunint tartalmaz (ditartarát formájában).

A 2 ml-es injekciós üveg 50 mg vinflunint tartalmaz (ditartarát formájában).

A 4 ml-es injekciós üvegl; 100 mg vinflunint tartalmaz (ditartarát formájában).

A 10 ml-es injekciós üveg 250 mg vinflunint tartalmaz (ditartarát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Javlor monoterápiában alkalmazva olyan felnőtt betegeknek javallott, akik előrehaladott vagy metasztatikus átmeneti sejtes urothelialis carcinomában szenvednek, és az esetükben korábban alkalmazott platinatartalmú protokoll hatástalannak bizonyult.

A vinflunin hatásosságát és biztonságosságát nem vizsgálták 2-es vagy annál magasabb teljesítménystatusú betegek esetén (performance status, PS $\geq$ 2;).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A vinflunin-kezelést rákellenes kemoterápiában képzett orvos felügyelete alatt kell megkezdeni.

Mivel a vinflunin gyakori mellékhatása a neutropenia, thrombocytopenia és anaemia, mindegyik ciklus megkezdése előtt a teljes vérkép vizsgálatával ellenőrizni kell az abszolút neutrofil-számot (absolute neutrophil count, ANC), a thrombocyta-számot és a haemoglobin-szintet.

Adagolás

A javasolt dózisa 320 mg/m² vinflunin, 3 hetente adandó 20 perces intravénás infúzióként.

Egyes vagy 0-s WHO/ECOG teljesítménystatusú (PS), korábban medencei besugárzásban részesült betegek kezelését 280 mg/m²-es dózissal kell megkezdeni. Ha az első ciklusban nem lép fel a kezelés késleltetését vagy dóziscsökkentést igénylő haematologiai toxicitás, a dózist a következő ciklusokban a 3 hetente adandó 320 mg/m²-es dózissra kell emelni.

Ajánlott kiegészítő gyógyszeres kezelés

Az obstipatio megelőzésére az egyes vinflunin-kezeléseket követő 1. naptól az 5. vagy a 7. napig laxatívumok adása és az étrend módosítása ajánlott, a per os hidrált is beleértve (lásd 4.4 pont).

A dózis halasztása vagy a kezelés leállítása toxicitás miatt

1. táblázat: Toxicitás miatti dóziskésleltetés az egymást követő kezelési ciklusokra

Toxicitás	1. kezelési napon történő kezelés
Neutropenia (ANC < 1000/mm ³) vagy Thrombocytopenia (thrombocyta-szám < 100 000/mm ³)	- A gyógyulásig halasztani (ANC ≥ 1000/mm ³ és thrombocyta-szám ≥ 100 000/mm ³) és szükség esetén módosítani a dózist (lásd 2. táblázat) - Leállítani a kezelést, ha a gyógyulás 2 héten belül nem következett be
Szervtoxicitás: közepesen súlyos, súlyos vagy életet veszélyeztető	- Az enyhe fokú vagy nem észlelhető toxicitásból történő gyógyulásig, illetve a kiindulási állapotba történő visszatérésig halasztani, és szükség esetén a dózist módosítani (lásd 2. táblázat) - Leállítani a kezelést, ha a gyógyulás 2 héten belül nem következett be
Cardialis ischaemia azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében korábbi myocardialis infarctus vagy angina pectoris szerepel	- A kezelés leállítása

A dózis változtatása toxicitás miatt:

2. táblázat: a dózis változtatásai toxicitás miatt

Toxicitás NCI CTC v 2.0*	A dózis változtatása				
	Vinflunin kezdő dózis: 320 mg/m ²			Vinflunin kezdő dózis: 280 mg/m ²	
	1. esemény	2. egymást követő esemény	3. egymást követő esemény	1. esemény	2. egymást követő esemény
4-es fokozatú neutropenia (ANC < 500/mm ³) több mint 7 napig	280 mg/m ²	250 mg/m ²	A kezelés végleges leállítása	250 mg/m ²	A kezelés végleges leállítása
Láz neutropenia (ANC < 1000/mm ³ és 38,5 °C feletti láz)					
2-es fokozatú mucositis vagy obstipatio ≥ 5 napig, vagy ≥ 3-as fokozat bármilyen időtartammal					
Bármely más, ≥ 3-as fokozatú toxicitás (súlyos vagy életet veszélyeztető) (kivételek a 3-as fokozatú hányás vagy hányinger)					

*Az USA Nemzeti Onkológiai Intézetének általános mellékhatáskálája, 2.0 változat (National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria Version 2.0 (NCI CTC v 2.0))

¹ Az NCI CTC 2-es fokozatú obstipatiót laxatívumokat igénylőként, a 3-as fokozatút manuális ürítést vagy beöntést igénylő obstipatióként, a 4-es fokozatút obstruktíóként vagy toxikus megacolonként határozzák meg. A 2-es fokozatú mucositist, mint „közepes”, a 3-as fokozatút, mint „súlyos” és a 4-es fokozatút, mint „életet veszélyeztető” mértékűt határozzák meg.

² Az NCI CTC 3-as fokozatú hányingert, mint jelentős mértékű bevitel nélküli, intravénás folyadékpótlást igénylőt határozzák meg. A 3-as fokozatú hányást, mint az előkezelés során 24 órán belül ≥ 6 hányási epizóddal járó, vagy intravénás folyadékpótlást igénylő hányást határozzák meg.

Azon betegek kezelését, akiknél a beadás napján az abszolút neutrofil-szám (ANC) $1000/\text{mm}^3$, vagy a thrombocyta-szám $100\,000/\text{mm}^3$ alatt van, el kell halasztani az értékek helyreállításáig (ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$, ill. a vérlemezkék száma $\geq 100\,000/\text{mm}^3$). Ha ezek az értékek nem állnak helyre 2 héten belül, a kezelést végleg be kell fejezni.

Hét napnál tovább tartó 4-es fokozatú neutropenia (ANC $< 500/\text{mm}^3$) vagy lázas neutropenia esetén dóziszváltoztatás javasolt (lásd a fenti táblázatot).

Ha az infúzió napján 2-es fokozatú vagy súlyosabb szervtoxicitás áll fenn, a kezelést el kell halasztani mindaddig, ameddig a beteg állapota vissza nem tér a 0-s vagy az 1-es fokozatra, illetve a kiindulási állapotba.

Különleges betegcsoportok:

Májkárosodás

Megváltozott májfunkciós vizsgálati eredményű betegekkel farmakokinetikai és tolerabilitási fázis I. vizsgálatot végeztek (lásd 5.2 pont). A vinflunin farmakokinetikája az ilyen betegeknél nem változott meg, mivel azonban vinflunin alkalmazása után megváltozhatnak a máj egyes biológiai paraméterei (gamma-glutamil transzferázok (GGT), transzaminázok, bilirubinszint), a következő adagolás javasolt:

- A dózis módosítása nem szükséges azoknál a betegeknél, akiknél
 - a protrombinidő a normálérték több mint 70%-a és legalább az egyik alábbi kritériumnak megfelelnek: [ULN (Upper Limit of Normal – a normálérték felső határa)
 $< \text{bilirubinszint} \leq 1,5 \times \text{ULN}$ és/vagy $1,5 \times \text{ULN} < \text{transzaminázok} \leq 2,5 \times \text{ULN}$ és/vagy $\text{ULN} < \text{GGT} \leq 5 \times \text{ULN}$],.
 - a transzaminázok szintje $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ ($< 5 \times \text{ULN}$ csak májattétek esetén)
- A vinflunin javasolt dózisa háromhetente egyszer 250 mg/m^2 enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh A stádium) vagy azoknál a betegeknél, akiknél a protrombinidő nagyobb vagy egyenlő a normálérték (Normal Value, NV) 60%-ával és a bilirubinszint legalább másfélszer meghaladja a normálérték felső határát, de annak háromszorosával egyenlő vagy annál kisebb, és legalább az egyik alábbi feltételnek megfelelnek:
[transzaminázok szintje meghaladja a normálérték felső határát és/vagy GGT-szint meghaladja a normálérték felső határának ötszörösét].
- A vinflunin javasolt dózisa háromhetente egyszer 200 mg/m^2 a közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh B stádium) vagy azoknál a betegeknél, akiknél a protrombinidő nagyobb vagy egyenlő, mint a normálérték 50%-a és a bilirubinszint meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát, valamint a transzaminázok szintje meghaladja a normálérték felső határát és a GGT-szint meghaladja a normálérték felső határát.

A vinflunint nem vizsgálták súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh C stádium) betegek esetén, vagy a normálérték 50%-ánál rövidebb protrombinidejű, vagy a normálérték felső határát legalább ötszörösen meghaladó bilirubinszinttel, vagy a normálérték felső határát legalább két és félszeresen meghaladó transzaminázszinttel (a normálérték felső határát ötszörösen meghaladó vagy azzal megegyező transzaminázszint csak májattétek esetén), vagy a normálérték felső határát legalább tizenötszörösen meghaladó GGT-szinttel rendelkező betegek esetén.

Vesekárosodás

A klinikai vizsgálatokba olyan betegeket is bevontak, akiknél a kreatinin-clearance (CrCl) $> 60 \text{ ml/perc}$ volt, és e betegeket is a javasolt adaggal kezelték.

A közepesen súlyos mértékű vesekárosodásban szenvedő ($40 \text{ ml/perc} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/perc}$) betegek esetén a javasolt dózis háromhetente egyszer adott 280 mg/m^2 .

A súlyos mértékű vesekárosodásban szenvedő betegek esetén ($20 \text{ ml/perc} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/perc}$) a javasolt dózis háromhetente egyszer adott 250 mg/m^2 (lásd 5.2 pont).

A további kezelési ciklusokhoz toxicitási esemény fellépte esetén módosítani kell a dózist, amint azt alább, a 3. táblázat mutatja.

Idősek (≥ 75 év)

A 75 év alatti betegek esetén nincs szükség az adagolás módosításra (lásd 5.2 pont).

A legalább 75 éves betegek esetén a javasolt dózisok a következők:

- legalább 75 éves, de 80 év alatti betegek esetén az alkalmazandó vinflunindózis háromhetente egyszer 280 mg/m².
- 80 éves vagy annál idősebb betegek esetén az alkalmazandó vinflunindózis háromhetente egyszer 250 mg/m².

A további ciklusok során a dózist módosítani kell a toxicitási eseményeknek megfelelően, ahogyan azt a 3. táblázat mutatja:

3. táblázat: A toxicitás miatti adagolásmódosítások vesekárosodásban szenvedő vagy idős betegeknél

Toxicitás (NCI CTC v 2.0)*	Dózismódosítás			
	Vinflunin kezdődőzisa 280 mg/m ²		Vinflunin kezdődőzisa 250 mg/m ²	
	1. esemény	2., egymást követő esemény	1 esemény	2., egymást követő esemény
4-es fokozatú neutropenia (ANC < 500/mm ³) > 7 nap	250 mg/m ²	A kezelés végleges leállítása	225 mg/m ²	A kezelés végleges leállítása
Lázas neutropenia (ANC < 1000/mm ³ és láz ≥ 38,5 °C)				
2-es fokozatú mucositis vagy obstipatio, ≥ 5 napig, vagy ≥ 3-as fokozat bármilyen időtartammal				
Bármilyen más toxicitás, amelynek fokozata ≥ 3 (súlyos vagy életet veszélyeztető) (kivéve a 3-as fokozatú hányást vagy hányingert)				

*National Cancer Institute, Common Toxicity criteria Version 2.0 (NCI CTC v 2.0)

¹ Az NCI CTC 2-es fokozatú obstipatiót laxatívumokat igénylőként, a 3-as fokozatút manuális ürítést vagy beöntést igénylő obstipatióként, a 2-es fokozatút obstrukcióként vagy toxikus megacolonként határozzák meg. A 2-es fokozatú mucositist, mint „közepes”, a 3-as fokozatút, mint „súlyos” és a 4-es fokozatút, mint „életet veszélyeztető” mértékűt határozzák meg.

² Az NCI CTC 3-as fokozatú hányingert, mint jelentős mértékű bevitel nélküli, intravénás folyadékpótlást igénylőt határozzák meg. A 3-as fokozatú hányást, mint az előkezelés során 24 órán belül ≥ 6 hányási epizóddal járó, vagy intravénás folyadékpótlást igénylő hányást határozzák meg.

Gyermekek

Alkalmazása gyermekek esetén – a Javlornak nincs releváns indikációja gyermekek esetén.

Az alkalmazás módja

Övintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt

A Javlor alkalmazás előtt hígítandó. A Javlor kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A Javlor KIZÁRÓLAG intravénásan alkalmazható.

A Javlor 20 perces intravénás infúzióként kell beadni; TILOS intravénás bolusként alkalmazni.

A vinflunin beadásához akár a perifériás vénák, akár egy centrális vénás katéter használhatók. A vinflunin perifériás vénán keresztüli infúzióként adva vénás irritációt okozhat (lásd 4.4 pont). Kis átmérőjű vagy elmeszesedett vénák, vagy lymphoedema esetén, vagy ha ugyanazt a vénát nemrég szűrték, akkor egy centrális vénás katéter használata előnyben részesítendő. Az extravasatio elkerüléséhez az infúzió megkezdése előtt fontos meggyőződni arról, hogy a tű megfelelően került-e bevezetésre.

A véna átöblítéséhez a hígított Javlor beadását mindenkor azonos térfogatú 9 mg/ml (0,9%) infúziós nátrium-klorid oldat vagy 50 mg/ml (5%) infúziós glükózoldat beadásának kell követnie. Az alkalmazásra vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy egyéb vinkaalkaloidokkal szembeni túlérzékenység.

Fennálló vagy nemrég (az elmúlt 2 hétben) lezajlott súlyos fertőzés.

Kiindulási ANC < 1500/mm³ az első alkalmazáshoz, a kiindulási ANC < 1000/mm³ az ezt követő alkalmazásokhoz (lásd 4.4 pont).

Thrombocyta-szám < 100 000/mm³ (lásd 4.4 pont).

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Haematológiai toxicitás

A vinflunin gyakori mellékhatásai a neutropenia, leukopenia, anaemia és thrombocytopenia. Ezért mindegyik vinflunininfúzió beadása előtt teljes vérképvizsgálatot kell végezni az abszolút neutrofil-szám (ANC), a thrombocyta-szám és a haemoglobin-szint ellenőrzésére (lásd 4.3 pont).

A vinflunin-kezelés megkezdése ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási ANC < 1500/mm³ vagy a thrombocyta-szám < 100 000/mm³. A követő kezelésekhöz a vinflunin ellenjavallt azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási ANC < 1000/mm³ vagy a thrombocyta-szám < 100 000/mm³.

A javasolt dózist haematológiai toxicitást mutató betegek esetén csökkenteni kell (lásd 4.2 pont).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A kezelt betegek 15,3%-ánál 3-as fokozatú vagy súlyosabb obstipatio jelentkezett. Az NCI CTC 3-as fokozatú obstipatiót manuális ürítést vagy beöntést igénylő obstipatióként, a 4-es fokozatút obstruktíóként vagy toxikus megacolonként határozzák meg. Az obstipatio visszafordítható és különleges étrendi változtatásokkal, mint amilyen az orális hidráció és rostbevitel, valamint a laxatívumoknak, mint a stimuláns laxatívumoknak vagy a székletlágyítóknak a kezelési ciklus 1. és 5. vagy 7. napjától történő alkalmazásával megelőzhető. Azok a betegek, akiknél az obstipatio kockázata magas (egyidejű opiátokkal folytatott kezelés, carcinosis peritonei carcinomák, hasi terime, korábbi súlyos hasi műtét), a reggeli előtt ozmotikus laxatívummal kezelendők az 1. és a 7. nap között naponta egyszer.

Öt napig vagy annál tovább tartó és laxatívumok alkalmazását igénylőként meghatározott 2-es fokozatú, illetve bármely időtartamú 3-as vagy annál magasabb fokozatú obstipatio esetén a vinflunin dózisát módosítani kell (lásd 4.2 pont).

Bármilyen 3-as vagy annál magasabb fokozatú gastrointestinalis toxicitás (kivéve a hányást vagy hányingert) vagy mucositis (5 napig vagy annál tovább fennálló 2-es fokozatú, illetve bármely időtartamú 3-as vagy annál magasabb fokozatú) esetén dózismódosításra van szükség. A 2-es fokozatút, mint „közepes”, a 3-as fokozatút, mint „súlyos” és a 4-es fokozatút, mint „életet veszélyeztető” mértékűt határozzák meg (lásd 4.2 pont 2. táblázat).

Szívbetegségek

Néhány beteg esetén a vinflunin alkalmazását követően a QT-intervallum megnyúlását figyelték meg. Ez a hatás megemelheti a ventricularis arrhythmiák kockázatát, *jóllehet* a vinflunin alkalmazása során nem figyeltek meg ventricularis arrhythmiákat. Mindazonáltal a vinflunin óvatosan alkalmazandó olyan betegeknél, akiknél proarrhythmias tényezők vannak jelen (pl. pangásos szívelégtelenség, a QT-intervallum megnyúlása a kórtörténetben, hypokalaemia) (lásd 4.8 pont). Két vagy több QT/QTc-intervallumot megnyújtó hatású gyógyszer együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

Különösen oda kell figyelni, ha a vinflunint olyan betegeknél alkalmazzák, akiknek a kórtörténetben myocardialis infarctus/ischaemia vagy angina pectoris szerepel (lásd 4.8 pont). Ischaemias cardialis események felléphetnek, különösen olyan betegeknél, akiknek cardialis alapbetegsége van. Emiatt a kezelőorvosoknak a Javlorral kezelt betegeknél külön figyelemmel kell kísérniük a cardialis események megjelenését. Óvatosság javasolt az olyan betegek esetén, akiknek a kórtörténetében szívbetegség szerepel, és e betegeknél a kezelés kockázat/haszon elemzését rendszeres időközönként gondosan értékelni kell. Az olyan betegeknél, akiknél cardialis ischaemia lép fel, meg kell fontolni a vinflunin-kezelés abbahagyását.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

A vinflunin alkalmazását követően PRES eseteket figyelték meg.

A változó mértékben jelentkező típusos klinikai tünetek neurológiai (fejfájás, zavartság, görcsrohamok, látászavarok), szisztémás (hypertonia) és emésztőrendszeri (hányinger, hányás) természetűek.

Radiológiai jelei a nagyagy posterior területeiben a fehérállomány rendellenességei. A PRES tüneteit mutató betegeknél a vérnyomást kontroll alatt kell tartani. A diagnózis megerősítéséért az agy képalkotó diagnosztikus vizsgálata ajánlott.

A klinikai és radiológiai jelenségek a kezelés megszakítását követően rendszerint következmények nélkül, gyorsan megszűnnek.

A vinflunin elhagyását meg kell fontolni a PRES tüneteit mutató betegek esetén (lásd 4.8 pont).

Hyponatraemia

Súlyos hyponatraemia eseteit figyelték meg a vinflunin alkalmazásakor, köztük olyan eseteket is, amelyeket az antidiuretikus hormon termelési zavar szindróma (SIADH) okozott (lásd 4.8 pont). Ezért a vinflunin kezelés alatt a szérumszint rendszeres ellenőrzése javasolt.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél a javasolt dózist csökkenteni kell (lásd 4.2 pont)

Vesekárosodás

Közepes vagy súlyos mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél a javasolt dózist csökkenteni kell (lásd 4.2 pont).

Idősek (≥ 75 év)

A 75 éves vagy annál idősebb betegek esetén a javasolt dózist csökkenteni kell (lásd 4.2 pont).

Kölcsönhatások

Kerülni kell a CYP3A4 hatékony inhibitorainak vagy induktorainak vinfluninnal történő egyidejű alkalmazását (lásd 4.5 pont).

Alkalmazás

A Javlor intrathecalis alkalmazása halált okozhat.

A perifériás vénán keresztül infundált vinflunin 1-es (a betegek 22%-a, a ciklusok 14,1%-a), 2-es (a betegek 11,0%-a, a ciklusok 6,8%-a) vagy 3-as fokozatú (a betegek 0,8%-a, a ciklusok 0,2%-a) vénás irritációt okozhat. Valamennyi ilyen eset a kezelés abbahagyása nélkül is gyorsan rendeződött.

A 6.6 pontban leírt, az alkalmazásra vonatkozó utasításokat követni kell.

Fogamzásgátlás

Nemzőképes férfiaknak és fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés időtartama alatt és az utolsó vinflunin-adagot követő 4 hónapban (férfiak esetén), illetve 7 hónapban (nők esetén) (lásd 4.6 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

In vitro vizsgálatokban a vinflunin nem mutatott CYP1A2, CYP2B6 vagy CYP3A4 enzimeken induktor hatásokat, sem a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP3A4 enzimek aktivitását nem gátolta.

In vitro vizsgálatok azt mutatták, hogy a vinflunin hasonlóan a többi vinkaalkaloidhoz egy Pgp-szubsztrát, de kisebb affinitású, mint az említett vegyületek. Ezért a klinikailag jelentős kölcsönhatások kockázata nem valószínű.

Nem figyeltek meg farmakokinetikai kölcsönhatást olyan betegeknél, akik a vinflunint ciszplatinnal, karboplatinval, kapecitabinnal vagy gemcitabinnal kombinálva kapták.

Nem figyeltek meg farmakokinetikai kölcsönhatást olyan betegeknél, akik a vinflunint doxorubicinnal kombinálva kapták. Ugyanakkor ez a kombináció a haematologiai toxicitás kifejezetten magas kockázatával társult.

Egy fázis I. klinikai vizsgálat, amelyben a ketokonazol (egy erős CYP3A4-inhibitor) kezelés hatását vizsgálták a vinflunin farmakokinetikájára, azt mutatta, hogy ketokonazol (400 mg, 8 napig naponta egyszer orálisan adva) egyidejű alkalmazásának hatására a vinflunin és metabolitja, a 4-O-deacetylvinflunin (DVFL) plazmakoncentrációja 30, ill. 50%-kal emelkedett.

Következésképpen a vinflunin együttadása erős CYP3A4-inhibitorokkal (mint a ritonavir, ketokonazol, itrakonazol és a grépfrútlé) vagy erős induktorokkal (mint a rifampicin vagy az orbáncfű (*Hypericum perforatum*)) kerülendő, mert ezek növelhetik vagy csökkenthetik a vinflunin és a DVFL koncentrációját (lásd 4.4 és 5.2 pont).

A vinflunin együttadását kerülni kell más olyan gyógyszerekkel, amelyek megnyújtják a QT/QTc-intervallumot (lásd 4.4 pont).

A vinflunin és a pegilált/liposzómás doxorubicin között farmakokinetikai kölcsönhatást figyeltek meg, amelynek eredménye a vinfluninexpozíció 15-30%-os látszólagos csökkenése, valamint a doxorubicin AUC-értékének 2-3-szoros látszólagos csökkenése volt, míg a doxorubicinol esetén a metabolit koncentrációját nem befolyásolta a kölcsönhatás. Egy *in vitro* vizsgálat alapján ezek az eltérések a vinflunin liposzómákra történő adszorbeálódásával lehetnek kapcsolatosak, illetve azzal, hogy mindkét anyag megoszlása a vérben megváltozik. Emiatt ilyen típusú kombináció alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

Egy *in vitro* kísérletben a paklitaxel ill. docetaxel (CYP3-szubsztrátok) és a vinflunin lehetséges interakciójára (a vinflunin metabolizmus gyenge gátlására) következtettek. A vinflunin és a vegyületek kombinációjával még nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat.

Opioidok egyidejű alkalmazása növelheti az obstipatio kockázatát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A vinflunin genotoxikus potenciálja miatt (lásd 5.3 pont) mind a férfi-, mind a nőbetegeknek megfelelő és hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt, valamint férfiak esetén a kezelés befejezését követően még 4 hónapig, nők esetén még 7 hónapig.

Terhesség

A vinflunin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során embriotoxicitást és teratogenitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Az állatkísérletek eredményei, valamint a gyógyszer farmakológiai hatása alapján fennáll az embrionális és a magzati fejlődési rendellenességek veszélye.

Ezért a vinflunin nem alkalmazható terhesség alatt, csak nagyon indokolt esetben. Amennyiben a terhesség a kezelés során következik be, a beteget tájékoztatni kell a lehetséges magzatkárosító hatásról és gondosan monitorozni kell. Ebben az esetben meg kell fontolni a genetikai tanácsadás lehetőségét. Genetikai tanácsadás javasolt olyan betegeknél is, akik gyermeket szeretnének a kezelést követően.

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelést követően még 7 hónapig.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a vinflunin vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A gyermekeket esetlegesen igen súlyosan károsító hatásai miatt a szoptatás a vinflunin-kezelés alatt ellenjavallott (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A kezelés megkezdése előtt tanácsot kell kérni a spermiumkonzerválással kapcsolatban, mivel fennáll a vinflunin-kezelés miatt kialakuló visszafordíthatatlan meddővé válás veszélye.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem végeztek vizsgálatokat a gépjárművezetési és gépkezelési képességre gyakorolt hatásokkal kapcsolatban. A Javlorral kapcsolatban azonban a következő mellékhatásokról számoltak be: fáradtság, szédülés, vertigo, látászavar és syncope (lásd 4.8 pont). Utasítani kell a beteget, hogy egészségügyi szakember tanácsa nélkül ne vezessenek gépjárművet és ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Két fázis II., valamint egy fázis III. klinikai vizsgálatból, amely vizsgálatokat átmeneti sejtes urothelialis carcinomában szenvedő betegekkal végeztek (450 vinfluninnal kezelt beteg) a kezelés leggyakoribb mellékhatásai az alábbiak voltak: vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek, főként neutropenia és anaemia; emésztőrendszeri betegségek és tünetek, különösen obstipatio, anorexia, hányinger, stomatitis/mucositis, hányás, hasi fájdalom és diarrhoea, valamint általános tünetek, mint gyengeség/kimerültség.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások szervrendszerenkénti csoportosításban, gyakoriság és súlyosság (NCI CTC 2.0-s verzió) szerint, az alábbiakban kerültek felsorolásra. A mellékhatások előfordulási gyakoriságának meghatározása a következő konvenciót követi: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

4. táblázat: az urothelium átmeneti sejtes carcinomájában szenvedő betegek vinflunin-kezelése során megfigyelt mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások	A legsúlyosabb NCI fokozat betegenként (%)	
			Valamennyi fokozat	3-4-es fokozat
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori	Neutropeniás fertőzés	2,4	2,4
		Fertőzések (vírusos, bakteriális, gombás)	7,6	3,6
	Nem gyakori	Neutropeniás sepsis	0,2	0,2
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok	Nem gyakori	Tumoros fájdalom ^a	0,2	0,2
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Neutropenia	79,6	54,6
		Leukopenia	84,5	45,2
		Anaemia	92,8	17,3
		Thrombocytopenia	53,5	4,9
	Gyakori	Lázás neutropenia	6,7	6,7
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Túlérzékenység	1,3	0,2
Endokrin betegségek és tünetek	Nem gyakori	Antidiuretikus hormon termelési zavar szindróma (SIADH) ^a	0,4 ^b	0,4 ^b
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hyponatraemia	39,8	11,7
		Csökkent étvágy	34,2	2,7
	Gyakori	Kiszáradás	4,4	2,0
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Insomnia	5,1	0,2
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Perifériás szenzoros neuropathia	11,3	0,9
	Gyakori	Syncope	1,1	1,1
		Fejfájás	6,2	0,7
		Szédülés	5,3	0,4
		Neuralgia	4,4	0,4
		Ízérzékszavar	3,3	0
		Neuropathia	1,3	0
	Nem gyakori	Perifériás motoros neuropathia	0,4	0
	Ritka	Posterior reverzibilis encephalopathia szindróm ^a	0,03 ^b	0,03 ^b
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Látászavar	0,4	0
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori	Fülfájás	1,1	0
	Nem gyakori	Vertigo	0,9	0,4
		Tinnitus	0,9	0
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori	Tachycardia	1,8	0,2
	Nem gyakori	Myocardialis ischaemia	0,7	0,7

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások	A legsúlyosabb NCI fokozat betegenként (%)	
			Valamennyi fokozat	3-4-es fokozat
		Myocardialis infarctus	0,2	0,2
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertonia	3,1	1,6
		Vénás thrombosis ^c	3,6	0,4
		Phlebitis	2,4	0
		Hypotonia	1,1	0,2
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Dyspnoe	4,2	0,4
		Köhögés	2,2	0
	Nem gyakori	Akut respirációs distressz szindróma	0,2	0,2
		Gége- és garatfájdalom	0,9	0
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Obstipatio	54,9	15,1
		Hasi fájdalom	21,6	4,7
		Hányás	27,3	2,9
		Hányinger	40,9	2,9
		Stomatitis	27,1	2,7
		Diarrhoea	12,9	0,9
	Gyakori	Ileus	2,7	2,2
		Dysphagia	2,0	0,4
		Buccalis rendellenességek	4,0	0,2
		Dyspepsia	5,1	0,2
	Nem gyakori	Odynophagia	0,4	0,2
		Gyomorpanaszok	0,8	0
		Oesophagitis	0,4	0,2
		Gingivalis rendellenességek	0,7	0
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Alopecia	28,9	ismeretlen
	Gyakori	Bőrkíütés	1,8	0
		Urticaria	1,1	0
		Pruritus	1,1	0
		Hyperhidrosis	1,1	0
	Nem gyakori	Száraz bőr	0,9	0
		Erythema	0,4	0
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Myalgia	16,7	3,1
	Gyakori	Izomgyengeség	1,8	0,7
		Arthralgia	7,1	0,4
		Hátfájás	4,9	0,4
		Fájdalom az állkapocsban	5,6	0
		Végtagfájdalom	2,4	0
		Csontfájdalom	2,9	0
		Musculoskeletalis fájdalom	2,7	0,2
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Veseelégtelenség	0,2	0,2

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások	A legsúlyosabb NCI fokozat betegenként (%)	
			Valamennyi fokozat	3-4-es fokozat
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Asthenia/Kimerültség	55,3	15,8
		Az injekció alkalmazása helyén fellépő reakció	26,4	0,4
		Pyrexia	11,7	0,4
	Gyakori	Mellkasi fájdalom	4,7	0,9
		Hidegrázás	2,2	0,2
		Fájdalom	3,1	0,2
		Oedema	1,1	0
	Nem gyakori	Extravasatio	0,7	0
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Nagyon gyakori	Súlycsökkenés	24,0	0,4
	Nem gyakori	Transzaminázszintek emelkedése	0,4	0
		Súlygyarapodás	0,2	0

^a forgalomba hozatalt követően jelentett mellékhatások

^b a nem-TCCU klinikai vizsgálat alapján számított gyakoriság

^c beleértve: phlebitis (2,4%), mélyvénás thrombosis (0,4%), superficialis phlebitis (0,2%), thrombophlebitis (0,2%) és superficialis thrombophlebitis (0,2%).

Valamennyi indikáció esetén fellépő mellékhatások

Az urothelium átmeneti sejtes carcinomájában és az ezen indikációktól eltérő más megbetegedésben szenvedő betegek kezeléséhez kapcsolódó, valamint potenciálisan súlyos hatások vagy mellékhatások, amelyek a vinkaalkaloidok jellemző hatásai, az alábbiak:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A betegek 43,8%-ánál figyeltek meg 3-as vagy 4-es fokozatú neutropeniát. Kevésbé volt gyakori a súlyos anaemia és thrombocytopenia (a betegek 8,8% illetve 3,1%-ánál). Lázas neutropeniát, amelynek meghatározása: ANC < 1000/mm³ és ismeretlen eredetű láz ≥ 38,5 °C klinikai mikrobiológiai lelettel dokumentálható fertőzés nélkül (NCI CTC 2.0 verzió) a betegek 5,2%-ánál figyeltek meg. A betegek 2,8%-ánál figyeltek meg 3-as vagy 4-es fokozatú neutropeniával járó fertőzést.

Összesen 8 beteg (a kezelt populáció 0,6%-a) halt meg a neutropenia szövődményeként kialakuló fertőzésben.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Az obstipatio a vinkaalkaloidokra jellemző hatás: a vinflunin-kezelés alatt a betegek 11,8%-a tapasztalt súlyos székrekedést. A betegek 1,9%-ánál jelentkező 3-as vagy 4-es fokozatú ileus belgyógyászati kezeléssel visszafordítható volt. Az obstipatio belgyógyászati lag kezelhető (lásd 4.4 pont).

Idegrendszeri betegségek és tünetek

A perifériás szenzoros neuropathia a vinkaalkaloidokra jellemző hatás. A betegek 0,6%-a tapasztalt 3-as fokozatú neuropathiát. Valamennyi eset rendeződött a vizsgálat során.

A posterior reverzibilis encephalopathia szindróma ritka eseteit jelentették (lásd 4.4 pont).

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

A cardialis hatások a vinkaalkaloidokra jellemzőek. A betegek 0,5%-a tapasztalt myocardialis infarctust vagy ischaemiát, és többségüknek már korábban fennállt cardiovascularis betegség vagy rizikófaktor. Egy beteg meghalt a myocardialis infarctus után, egy másik beteg cardiopulmonalis keringésmegállás következtében.

Vinflunin adása után néhány beteg esetén a QT-intervallum megnyúlását figyelték meg.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Dyspnoe a betegek 3,2%-ánál jelentkezett, de ritkán volt súlyos fokú (3-as vagy 4-es fokozat: 1,2%). Bronchospasmus egyetlen betegnél jelentkezett, aki az indikálttól eltérő állapotra kapott vinflunint.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A vinflunin túlادagolásának fő toxikus hatása a súlyos fertőzés kockázatával járó csontvelőszuppresszió.

A vinflunin túlادagolásának nincsen specifikus ellenszere. Túlادagolás esetén a beteget az ilyen esetek kezelésére szakosodott osztályon kell elhelyezni, és az életfunkciókat szorosan monitorozni kell. Egyéb megfelelő lépéseket kell tenni, pl. vérátömlesztés, vagy antibiotikumok és növekedési faktorok alkalmazása.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, vinca alkaloidok és analógjaik, ATC kód: L01CA05

Hatásmechanizmus

A vinflunin a tubulin vinkaalkaloid-kötőhelyeihez vagy azokhoz közel kötődve meggátolja a mikrotubulusok polimerizációját, és ezzel elnyomja a taposómalom-jelenséget (treadmilling), megbontja a mikrotubulusok dinamikus egyensúlyát, megállítja a sejtosztódást, és apoptózist okoz. A vinflunin *in vivo* jelentős daganatellenes aktivitást mutat egerek humán xenograft modelljeinek széles spektrumán, mind a túlélés meghosszabbítása, mind a daganatnövekedés gátlása tekintetében.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Egy fázis III. és két fázis II. klinikai vizsgálat eredményei támasztják alá a Javlor másodvonalbeli terápiakénti alkalmazásának jogosultságát az urothelium átmeneti sejtes előrehaladott vagy áttétes carcinomájában hatástalan platinatartalmú kezelést követően.

A két multicentrikus, nyílt, egykarú fázis II. klinikai vizsgálatban összesen 202 beteget kezeltek vinfluninnal.

A multicentrikus, nyílt, kontrollált fázis III. klinikai vizsgálatban 253 beteget randomizáltak a vinflunin + BSC (legjobb tüneti kezelés, best supportive care) karba, és 117 beteget a BSC karba. A teljes túlélés középértéke a kezelni szándékozott (intention to treat, ITT) populációban 6,9 hónap (vinflunin + BSC kar) illetve 4,6 hónap (BSC kar) volt, de a különbség nem ért el statisztikai szignifikanciát: a kockázati arány 0,88 (95% CI 0,69; 1,12). A progressziómentes túlélési (progression free survival, PFS) időben viszont statisztikailag szignifikáns eltérés volt megfigyelhető. A PFS középértékek 3,0 hónap (vinflunin + BSC), illetve 1,5 hónap (BSC) ($p = 0,0012$) voltak.

Továbbá az ITT populáción elvégzett, előzetesen meghatározott többváltozós analízis szerint a vinflunin-kezelés statisztikailag szignifikáns ($p = 0,036$) hatással volt a teljes túlélésre, amikor a prognosztizáló tényezőket (PS, zsigeri szervek érintettsége, alkalikus foszfatázok, haemoglobin, medencei besugárzás) is figyelembe vették; a kockázati arány 0,77 (95% CI 0,61; 0,98). A beválasztásra alkalmas populációban (amelyben 13 beteget zártak ki, akik klinikailag jelentősen eltértek a protokoll alapjaitól, és ezért nem voltak bevonhatók a kezelésbe) statisztikailag

szignifikáns túlélési különbség ($p = 0,040$) volt megfigyelhető, a kockázati arány 0,78 (95% CI 0,61; 0,99). A hatásossági elemzésekhez ez tekinthető a legrelevánsabb populációnak, mivel ez tükrözi leginkább a kezelés céljául szánt populációt.

Mind ciszplatin kezelésben előzőleg részesült, illetve nem részesült betegek esetén igazolták a hatásosságot. A beválasztásra alkalmas populációban, az al csoportvizsgálatok, amelyeket a megelőző ciszplatin, ill. BSC kezelések alapján végeztek az OS (teljes túlélés, overall survival)-re nézve a HR (kockázati arány, hazard ratio) (95% CI) = [0,64 (0,40-1,03); $p = 0,0821$] megelőző ciszplatin kezelés hiányában, és HR (95% CI) = [0,80 (0,60-1,06); $p = 0,1263$] megelőző ciszplatin kezelés esetén. A prognosztikus faktorokra illesztve, az OS vizsgálata a populációk azon al csoportjaiban, amelyekben mind ciszplatin kezelésben nem részesült, mind abban részesült betegek szerepeltek, a HR (95% CI) = [0,53 (0,32 – 0,88); $p = 0,0143$], illetve HR (95% CI) = [0,70 (0,53 – 0,94); $p = 0,0174$] értékeket mutatott.

A megelőző ciszplatin kezelésnek, illetve a BSC-nek a progressziómentes túlélésre gyakorolt hatását vizsgáló al csoport elemzésének eredményei a következők voltak: HR (95% CI) = [0,55 (0,34 – 0,89); $p = 0,0129$] megelőző ciszplatin kezelés hiányában, és HR (95% CI) = [0,64 (0,48 – 0,85); $p = 0,0040$] megelőző ciszplatin kezelés esetén. A prognosztikus faktorokra illesztve az OS vizsgálata a populációk azon al csoportjaiban, amelyekben mind ciszplatin kezelésben nem részesült, mind abban részesült betegek szerepeltek a HR (95% CI) = [0,51(0,31 – 0,86); $p = 0,0111$], illetve HR (95% CI) = [0,63 (0,48 – 0,84); $p = 0,0016$] értékeket mutatott.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Javlor vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől az ureter- és a húgyhólyagcarcinoma, valamint az emlőcarcinoma kezelése tekintetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A vinflunin farmakokinetikája a rákbetegek esetén alkalmazott dózistartományban (30 mg/m²–400 mg/m²) lineáris.

A vinflunin plazmakoncentrációja (AUC) szignifikánsan korrelál a leukopenia, neutropenia és a kimerültség súlyosságával.

Eloszlás

A vinflunin mérsékelten kötődik a humán plazmafehérjékhez (67,2±1,1%), a koncentrációarány a plazma és a teljes vér között 0,80±0,12. A fehérjekötődésben főként a nagy sűrűségű lipoproteinek és a szérum albumin érintettek, és ez a betegekben mért koncentrációtartományban nem telíthető. Az alfa-1 savas glikoproteinhez és a thrombocytákhoz történő kötődés elhanyagolható (< 5%).

A megoszlási térfogat jelentős, 2422±±676 liter (körülbelül 35 l/kg), ami a szövetekben történő kiterjedt megoszlásra utal.

Biotranszformáció

Valamennyi azonosított metabolitot a citokróm CYP3A4 izoenzim képezi, a 4-*O*-deacetyl-vinflunin (DVFL) kivételével. Ez az egyetlen aktív metabolit és a vérben található fő metabolit, amelyet több különböző észteráz képez.

Elimináció

A vinflunin multi-exponenciális koncentrációcsökkenést követően 40 órához közeli terminális felezési idővel ($t_{1/2}$) eliminálódik. A DVFL lassan képződik, és a vinfluninnál lassabban eliminálódik ($t_{1/2}$: megközelítőleg 120 óra).

A vinflunin és metabolitjai a széklettel (2/3 részben) és a vizelettel (1/3 részben) ürülnek.

Egy 372 betegben végzett populációs farmakokinetikai elemzésben (összesen 656 farmakokinetikai profil), a teljesvér-clearance 40 l/óra volt, alacsony inter- és intraindividuális változékonysággal (25%, illetve 8%, változékonysági együtthatóként kifejezve).

Farmakokinetika különleges betegcsoportokban

Károsodott májműködés

A normális májfunkcióval rendelkező betegeket 25, különböző mértékű májkárosodásban szenvedő beteggel összehasonlítva nem figyeltek meg változásokat a vinflunin és DVFL farmakokinetikájában. Ezt az eredményt a populációs farmakokinetikai elemzés is megerősítette (nincsen kapcsolat a vinflunin-clearance és a májkárosodás biológiai markerei között). Ugyanakkor a dózis módosítása májkárosodásban szenvedő betegek esetében javasolt (lásd 4.2 pont).

Károsodott veseműködés

Károsodott veseműködésű betegek 2 csoportjával elvégeztek egy fázis I. farmakokinetikai vizsgálatot, amelyben a veseműködés károsodását a számított kreatinin-clearance (calculated creatinine clearance (CrCl) értékek alapján osztályozták: az 1. csoportnak (n = 13 beteg) közepes mértékben károsodott ($40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$) és a 2. csoportnak (n = 20 beteg) súlyos mértékben károsodott ($20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$) veseműködése volt. E vizsgálat farmakokinetikai eredményei azt mutatták, hogy csökkent kreatinin-clearance esetén a vinflunin-clearance is csökken. Ezt az eredményt a populációs farmakokinetikai elemzés is megerősítette (56 beteg, akiknek kreatinin-clearance-e 20 ml/min és 60 ml/min között volt), ez arra utal, hogy a vinflunin-clearance-t befolyásolja a vese clearance (Cockcroft-Gault képlet). A közepes és súlyos mértékű vese károsodásban szenvedő betegek esetében a dózis módosítása javasolt (lásd 4.2 pont).

Idősek (≥ 75 év)

A vinflunin fázis I. farmakokinetikai vizsgálatot végeztek idős betegeken (n=46). A vinflunin adagolást a 3 korosztálynak megfelelően az alábbiak szerint módosították:

Életkor (év)	Betegek száma	Vinflunin (mg/m ²)
[70 – 75 [	17	320
[75 – 80 [	15	280
≥ 80	14	250

A vinflunin-clearance a 80 éves vagy annál idősebb betegeknél a 70 év alatti kontrollcsoportéhoz képest jelentősen csökkent.

A vinflunin farmakokinetikája a 70 - 75 éves és a 75 - 80 éves korcsoportokban nem változott.

A farmakokinetikai és biztonságossági adatok alapján az idősebb korosztály számára a dózis csökkentése javasolt: 75 - 80 éves korban és 80 éves vagy annál idősebb korban.

A további ciklusok során fellépő toxicitás esetén a dózist módosítani kell (lásd 4.2 pont).

Egyéb

A populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatja, hogy sem a beteg neme, sem pedig a teljesítménystátusz (ECOG pontszám) nem befolyásolja a vinflunin-clearance-ét, amely egyenesen arányos a testfelülettel.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A patkányokban képkövető eljárásokkal követett, izotóppal jelzett vinflunin-eloszlás azt mutatta, hogy a vegyület koncentrációja a tüdőben, vesében, májban, a nyál- és belső elválasztású mirigyekben, valamint az emésztőrendszerben hamar a vérben mért érték fölé emelkedett.

Preklinikai adatok mérsékelt vagy súlyos fokú neutropeniát és enyhe anaemiát mutattak valamennyi vizsgált fajban; kutyában és patkányban ezen kívül májtoxicitást is (amelyet a májtranszaminázok szintjének dózisfüggő emelkedése, valamint magas dózisoknál hepaticus necrosis/hepatocellularis elváltozások jellemeztek). Ezek a toxikus hatások dózisfüggők voltak, és egy 1 hónapos gyógyulási időszakot követően teljesen vagy részben visszafordíthatók voltak. A vinflunin állatokban nem indukált perifériás neuropathiát.

A vinflunin igazoltan klasztogén hatású (kromoszómatorést indukál) patkányban végzett *in vivo* mikronukleusz teszten, valamint mutagén és klasztogén hatású volt egy egér-lymphoma vizsgálatban (metabolikus aktiváció nélkül).

A vinflunin rákkeltő potenciálját nem vizsgálták.

Reprodukciós toxicitási tesztekben a vinflunin magzatelhalást és teratogén hatást mutatott nyulakon, valamint teratogén hatást patkányokon. Patkánnyal végzett pre- és posztnatális fejlődést tanulmányozó vizsgálatban a vinflunin a méh és a hüvely fejlődési rendellenességeit okozta 2 nőtény állatban, károsan befolyásolta a párzást és/vagy a pete beágyazódását, valamint nagymértékben csökkentette a fogamzások számát.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg

3 év

Hígított oldat

A hígított gyógyszer kémiai és fizikai stabilitását bizonyítottan az alábbi körülmények között őrzik meg:

- fénytől védve polietilén vagy polivinil-klorid infúziós zsákban legfeljebb 6 napig hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), vagy legfeljebb 24 óráig 25 °C-on;
- fénynek kitéve polietilén vagy polivinil-klorid infúziós szettben, 25 °C-on, legfeljebb 1 óráig.

Az elkészített oldatot mikrobiológiai okok miatt a hígítás után azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez normál esetben ne haladja meg a 24 órát 2 °C és 8 °C között tárolva, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Oldatos infúzióhoz való koncentrátum lepattintható alumínium zárral és szürke laminált butil gumidugóval vagy fekete klór-butil dugóval lezárt, szintelen, I. típusú injekciós üvegekbe kiszerelve, a 2 ml-es (50 mg vinflunin) üveghez sárga, a 4 ml-es (100 mg vinflunin) üveghez rózsaszín, illetve a 10 ml-es (250 mg vinflunin) üveghez narancssárga fedővel.

1-10 injekciós üveget tartalmazó kiszerelések.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az elkészítésre és alkalmazásra vonatkozó általános utasítások

A vinflunin citotoxikus rákellenes gyógyszer, és emiatt csakúgy, mint más potenciálisan toxikus vegyületek esetében, a Javlor kezelésekor is fokozott figyelemmel kell eljárni. Figyelembe kell venni a rákellenes gyógyszerek szabályos kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. A gyógyszerrel történő munkavégzésnél az aszeptikus technikákhoz szigorúan ragaszkodni kell, lehetőség szerint függőleges légáramlású, lamináris biztonsági fülke alkalmazásával. A Javlor oldatos infúziót kizárólag a citotoxikus anyagok kezelésére megfelelően kiképzett személyzet készítheti el és adhatja be. Terhes személyzetnek tilos a Javlорral dolgoznia. Védőkesztyű, védőálarc és védőruha használata ajánlott.

Ha az oldat véletlenül a bőrrel érintkezik, azonnal alaposan le kell öblíteni vízzel és szappannal. Ha az oldat véletlenül a nyálkahártyákkal érintkezik, a nyálkahártyákat azonnal alaposan le kell öblíteni vízzel.

A koncentrációm hígítása

A vinflunin kiszámított dózisának megfelelő térfogatú Javlor koncentrátumot egy 100 ml-es infúziós zsáknyi 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldathoz kell hozzáadni. 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) infúzióhoz való glükózoldat is alkalmazható. A felhígított oldatot a felhasználásig védeni kell a fénytől (lásd 6.3 pont).

Alkalmazás módja

KIZÁRÓLAG intravénásan alkalmazható.

A Javlor kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

A Javlor koncentrátum hígításával elkészített oldatos infúziót az alábbi módon kell beadni:

- Egy 500 ml-es zsákban lévő, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) injekciós nátrium-klorid oldat vagy 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os), infúzióhoz való glükóz oldat beadásához elő kell készíteni egy nagy vénát, lehetőleg az alkar felső részén vagy centrális vénás ágon. A kézfejen lévő, vagy az ízületekhez közel elhelyezkedő vénák kerülendők.
- Az infúziót tetszőleges áramlási sebességgel indítva, az 500 ml-es zsákban lévő infúzióhoz való 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldat vagy 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os), infúzióhoz való glükóz oldat felét, vagyis 250 ml-t kell beadni a véna átmosásához.
- Annak érdekében, hogy a Javlor infúziót a beadás alatt tovább lehessen hígítani, a Javlor infúziót piggyback technikával az 500 ml-es zsákhoz legközelebb található oldalsó injekciós bemenethez kell csatlakoztatni.
- A Javlor oldatos infúziót 20 perc alatt kell infundálni.
- Az infúzió beadása közben gyakran kell ellenőrizni, hogy a véna átjárható-e, valamint folyamatosan fenn kell tartani az extravasatio megelőzésére szolgáló óvintézkedéseket.
- Miután az infúzió lecsepegett, a 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) infúziós nátrium-klorid oldat vagy az 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) infúziós glükózoldat további 250 ml-ét 300 ml/óra folyási sebességgel kell infundálni. A véna átöblítésére a Javlor beadása után legalább a Javlor oldatos infúzió térfogatával megegyező térfogatú infúzióhoz való 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot vagy 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) infúzióhoz való glükózoldatot kell infundálni.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/550/001-012

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. szeptember 21.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2014. május 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS
GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK
VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB
FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Franciaország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Javlor 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
vinflunin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

A koncentrátum milliliterenként 25 mg vinflunint tartalmaz (ditartarát formájában).

A 2 ml-es injekciós üveg 50 mg vinflunint tartalmaz (ditartarát formájában)

A 4 ml-es injekciós üveg 100 mg vinflunint tartalmaz (ditartarát formájában)

A 10 ml-es injekciós üveg 250 mg vinflunint tartalmaz (ditartarát formájában)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagként injekcióhoz való vizet tartalmaz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db 2 ml-es injekciós üveg

10 db 2 ml-es injekciós üveg

1 db 4 ml-es injekciós üveg

10 db 4 ml-es injekciós üveg

1 db 10 ml-es injekciós üveg

10 db 10 ml-es injekciós üveg

50 mg/2 ml

100 mg/4 ml

250 mg/10 ml

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítás után KIZÁRÓLAG intravénás alkalmazásra!

Más módon adva halált okoz!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus: körültekintő módon kezelendő

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A hígított gyógyszer felhasználhatósági időtartamára vonatkozó információkért olvassa el a betegtájékoztatót

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.



A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENREKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/09/550/001 (1 db 2 ml-es szürke gumidugóval lezárt injekciós üveg dobozonként)
EU/1/09/550/002 (10 db 2 ml-es szürke gumidugóval lezárt injekciós üveg dobozonként)
EU/1/09/550/003 (1 db 4 ml-es szürke gumidugóval lezárt injekciós üveg dobozonként))
EU/1/09/550/004 (10 db 4 ml-es szürke gumidugóval lezárt injekciós üveg dobozonként))
EU/1/09/550/005 (1 db 10 ml-es szürke gumidugóval lezárt injekciós üveg dobozonként)
EU/1/09/550/006 (10 db 10 ml-es szürke gumidugóval lezárt injekciós üveg dobozonként)
EU/1/09/550/007 (1 db 2ml-es, fekete gumidugóval lezárt injekciós üveg dobozonként)
EU/1/09/550/008 (10 db 2ml-es, fekete gumidugóval lezárt injekciós üveg dobozonként)
EU/1/09/550/009 (1 db 4ml-es, fekete gumidugóval lezárt injekciós üveg dobozonként)
EU/1/09/550/010 (10 db 4ml-es, fekete gumidugóval lezárt injekciós üveg dobozonként)
EU/1/09/550/011 (1 db 10ml-es, fekete gumidugóval lezárt injekciós üveg dobozonként)
EU/1/09/550/012 (10 db 10ml-es, fekete gumidugóval lezárt injekciós üveg dobozonként)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám}

SN: {szám}

NN: {szám}

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Javlor 25 mg/ml steril koncentrátum
vinflunin
Hígítás után KIZÁRÓLAG iv. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Lásd a betegájékoztatót.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

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

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Javlor 25 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz vinflunin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Javlor és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Javlor alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Javlor-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Javlor-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Javlor és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Javlor a vinflunin nevű hatóanyagot tartalmazza, amely a rákellenes gyógyszerek egy csoportjába, a vinkaalkaloidok közé tartozik. Ezek a gyógyszerek a ráksejtek növekedésére a sejtosztódás megállításával hatnak, ami a ráksejtek pusztulásához vezet (citotoxikus hatás).

A Javlor előrehaladott vagy áttétes húgyhólyag- és húgyúti rák kezelésében alkalmazható, akkor, ha a platinatartalmú gyógyszerekkel végzett korábbi kezelés nem volt eredményes.

2. Tudnivalók a Javlor alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Javlor-t

- ha allergiás (túlérzékeny) a hatóanyagra (vinflunin) vagy más vinkaalkaloidokra (vinblasztin, vinkrisztin, vindezin, vinorelbin).
- ha a közelmúltban (az elmúlt 2 hét folyamán) fertőzőes betegségben szenvedett, vagy ha jelenleg súlyos fertőzőes betegsége van.
- ha a fehérvérsejt- és/vagy vérlemezkeszintje túl alacsony.
- ha szoptat.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát:

- ha máj-, vese-, vagy szívpanaszai vannak,
- ha olyan idegrendszeri tüneteket észlel, amelyek az úgynevezett poszterior reverzibilis encefalopátia szindrómára utalhatnak, vagyis agyduzzanatra, ami általában ideiglenes tünetekkel párosul, mint a fejfájás, a megváltozott tudatállapot, ami zavartsághoz és kómához, görcsrohamokhoz, látászavarhoz, magas vérnyomáshoz, hányingerhez vagy hányáshoz vezethet, mert ez esetben lehet, hogy abba kell hagynia a gyógyszer alkalmazását,
- ha a vér alacsony nátriumszintjét (hiponatrémia) vagy az úgynevezett nem megfelelő antidiuretikushormon-elválasztás szindróma tüneteit tapasztalja, pl. fejfájás, fáradtság, görcsrohamok vagy kóma. A Javlor-kezelés alatt a szérum nátriumszint rendszeres ellenőrzése javasolt.

- ha az „Egyéb gyógyszerek és a Javlor” című részben lentebb felsorolt gyógyszerek valamelyikét szedi,
- ha székrekedése van, fájdalomcsillapító gyógyszerekkel (ópioidok) kezelik, hasi daganata van vagy korábban volt hasi műtétje. A Javlor nagyon gyakori mellékhatása a székrekedés. Lehetséges, hogy ennek megelőzésére hashajtókat kell majd szednie,
- ha gyermeket szeretne vállalni (a férfiakra és nőkre vonatkozó fontos ajánlásokért lásd alább a „Terhesség, szoptatás és termékenység” című részt).

Vérsejtjeinek száma rendszeresen ellenőrzésre kerül a kezelés előtt és a kezelés alatt is, mivel az alacsony vérsejtszámok nagyon gyakori mellékhatásai a Javlor-nak.

A Javlor gerincvelőbe történő beadása (intratekális alkalmazása) halált okozhat. A Javlor-t nem szabad a gerincvelőbe (intratekálisan) beadni.

Gyermekek és serdülők

A Javlor nem javasolt gyermekek és serdülők kezelésére.

Egyéb gyógyszerek és a Javlor

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Legfőképp azokról a gyógyszereiről tájékoztassa kezelőorvosát, amelyek az alábbi hatóanyagok bármelyikét tartalmazzák:

- ketokonazol és itrakonazol, amelyeket gombafertőzések kezelésére használnak,
- ópioidok, amelyeket fájdalomcsillapításra használnak,
- ritonavir, amelyet HIV-fertőzés kezelésére használnak,
- doxorubicin, pegilált liposzómás doxorubicin, paklitaxel és docetaxel, amelyet bizonyos daganatok kezelésére használnak,
- rifampicin, amelyet tuberkulózis vagy agyhártyagyulladás kezelésére használnak,
- orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó készítmény, amelyet enyhe vagy közepes fokú depresszió kezelésére használnak.

Vagy ha olyan gyógyszereket szed, amelyekről ismert, hogy megváltoztatják az elektrokardiogramot (EKG), különös tekintettel azokra a gyógyszerekre, amelyekről ismert, hogy a „QT-intervallum megnyúlását” eredményezik.

A Javlor egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha szokott grépfrútlevet inni, mert az befolyásolhatja a Javlor hatását.

Vizet is kell innia és magas rosttartalmú ételeket kell ennie.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a kezelés megkezdése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Ön egy fogamzóképes nő vagy egy nemzőképes férfi, a kezelés alatt és a Javlor utolsó adagjának beadását követő 4 hónapig (férfiak esetén), illetve 7 hónapig (nők esetén) gondoskodjon megfelelő és hatékony fogamzásgátlásról.

Terhesség

Ha Ön terhes, nem szabad Javlor-t kapnia, kivéve, ha ez feltétlenül szükséges.

Amennyiben a terhesség a kezelés során következik be, tájékoztatniuk kell Önt a lehetséges magzatkárosító hatásról, továbbá gondosan monitorozniuk kell Önt.

Szoptatás

A Javlor-kezelés alatt tilos szoptatnia.

Termékenység

Amennyiben Ön férfi, és szeretne gyermeket vállalni, kérje ki kezelőorvosa tanácsát. Ajánlatos a kezelés megkezdése előtt tanácsot kérni a hímvasejteknél konzerválásával kapcsolatban, mivel fennáll a vinflunin-kezelés miatt kialakuló visszafordíthatatlan meddőség veszélye.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Javlor mellékhatásokat okozhat, például fáradtságot, szédülést, forgó jellegű szédülést (vertigót), látászavart vagy ájulást. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket kezelőorvosa utasítása nélkül.

3. Hogyan kell alkalmazni a Javlor-t?

Adagolás

A Javlor ajánlott adagja felnőtt betegek esetén 320 mg/testfelület-m² (ezt a kezelőorvosa fogja kiszámítani az Ön testsúlyából és testmagasságából). A kezelést 3 hetenként fogják ismételni.

A 75 év alatti betegek esetében nincs szükség az adag életkor szerinti módosítására. Kezelőorvosa 75 éves vagy annál idősebb korban módosítja az adagot.

Kezelőorvosa bizonyos esetekben, illetve egészségügyi állapota alapján is módosítja a Javlor kezdőadagját:

- ha korábban besugárzással kezelték a medencéjét
- ha közepesen súlyos vagy súlyos vesebetegsége van
- ha májbetegsége van.

A kezelés alatt kezelőorvosa csökkentheti a Javlor adagját, illetve elhalaszthatja vagy félbeszakíthatja a kezelést, ha bizonyos mellékhatások jelentkeznek.

Hogyan adják be Önnek a Javlor-t?

A Javlor KIZÁRÓLAG intravénásan alkalmazható.

A Javlor-t (a rák kezelésére szakosodott egészségügyi létesítményekben történő kezelések terén képesített) egészségügyi szakember fogja Önnek beadni 20 percig tartó intravénás infúzió (egy vénájába cseppenként lefolyó oldat) formájában.

A Javlor egy tömény oldat, amelyet beadás előtt fel kell hígítani.

Ha az előírtnál több Javlor-t kapott

Ezt a gyógyszert az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek. Abban az esetben, ha túl nagy mennyiséget kapott (túlادagolás), kezelőorvosa felügyelet alatt fogja tartani a mellékhatások megfigyelése érdekében.

Ha elfelejtették alkalmazni a Javlor-t

Nagyon fontos, hogy ne hagyjon ki egy adagot sem a gyógyszerből. Ha elmulasztja az időpontot, **azonnal hívja fel kezelőorvosát**, és kérjen új időpontot.

Ha idő előtt abbahagyja a Javlor alkalmazását

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mikor kell abbahagynia a kezelést. Ha idő előtt szeretné abbahagyni a kezelést, meg kell beszélnie kezelőorvosával a rendelkezésére álló egyéb kezelési lehetőségeket.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnél a következő súlyos mellékhatások jelentkeznek a Javlorral folytatott kezelés alatt:

- láz és/vagy hidegrázás, ami fertőzés jele lehet,
- mellkasi fájdalom, ami szívroham jele lehet,
- székrekedés, ami a hashajtókkal végzett kezelés ellenére is megmarad,
- olyan idegrendszeri tünetek, amelyek az úgynevezett poszterior reverzibilis encefalopátia szindrómára utalhatnak, vagyis agyduzzanatra, ami általában ideiglenes tünetek párosul, mint a fejfájás, a megváltozott tudatállapot, ami zavartsághoz és kómához, görcsrohamokhoz, látászavarhoz, magas vérnyomáshoz, hányingerhez vagy hányáshoz vezethet (lásd 2 pont "Figyelmeztetések és óvintézkedések").

A további mellékhatások közé tartozhatnak:

Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél több beteget érinthet):

- hasi fájdalom, hányinger, hányás,
- székrekedés, hasmenés,
- a szájnyálkahártya gyulladása (sztomatitisz),
- fáradtság (aszténia), izomgyengeség (mialgia),
- tapintásérzés idegkárosodás miatti elvesztése (perifériás szenzoros neuropátia),
- súlyvesztés, étvágycsökkenés,
- hajhullás (alopécia),
- reakciók az injekció beadásának helyén (fájdalom, bőrpír, duzzanat),
- láz,
- a fehérvérsejtek, a vörösvértestek és/vagy a vérlemezkék alacsony szintje, amely vérvétellel állapítható meg
- alacsony nátriumszint a vérben (hiponatrémia), amely vérvétellel állapítható meg.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fertőzések (neutropeniás fertőzés, lázas neutropénia, fertőzések [vírusos, bakteriális, gombás]) olyan tünetekkel, mint a magas láz és az általános egészségi állapot romlása,
- hidegrázással, erős izzadással (hiperhidrózis), fájdalom,
- allergia (túlérzékenység), kiszáradás, fejfájás, bőrkiütés, viszketés (pruritusz), csalánkiütés,
- a bélizmok mozgásának elvesztése (ileusz), emésztési problémák (diszpepszia), nyelési nehézség (diszfágia), a szájüreg rendellenességei (száj-, nyelv- és fogfájás), ízérzékelés megváltozása,
- izomgyengeség, az állkapocs fájdalma, végtagi fájdalom, hátfájás, ízületi fájdalom, izomfájdalom, csontfájdalom, fülfájás,
- szédülés, álmatlanság, átmeneti eszméletvesztés (ájulás),
- idegkárosodás okozta mozgászavarok (neuropátia) és idegfájdalom (neuralgia),
- gyors szívverés (tahikardia), magas vérnyomás, csökkent vérnyomás,
- nehézlégzés (diszpnoé), köhögés, mellkasi fájdalom,
- a karok, kezek, lábfejek, bokák, lábszárak vagy más testrészek duzzanata (ödémája),
- a vénák gyulladása (flebitisz, visszérgyulladás) és vérrögök kialakulása a vérerekben (értrombózis).

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- vérfertőzés a fehérvérsejtek alacsony számával kísérvé (neutropeniás szepszis),
- látászavarok,
- száraz bőr, a bőr kipirosodása (eritéma),
- idegkárosodás okozta izom-összehúzódiszordinációk (perifériás motoros neuropátia),
- nyelőcsőgyulladás (özofagitisz), fájdalmas nyelés (odinofágia), torokfájdalom (farolaringeális fájdalom), ínybetegségek,

- szívroham (miokardiális infarktus vagy a szív vérellátásának zavara),
- akut légzési elégtelenség, torokfájdalom, ínybetegségek,
- súlygyarapodás,
- vizeleési problémák, ami a vesék nem megfelelő működését jelezheti (veseelégtelenség),
- fülcsengés vagy fülzúgás,
- a májenzimek (transzaminázok) szintjének emelkedése, amely vérvétellel állapítható meg,
- „nem megfelelő antidiuretikushormon-elválasztás szindróma”: ez egy olyan állapot, amelynek hatására alacsony lesz a vérben a nátriumszint,
- tumoros fájdalom,
- forgó jellegű szédülés (vertigó),
- szívroham (miokardiális infarktus), alacsonyabb vérellátás (miokardiális iszkémia),
- nehézlégzés, ami az úgynevezett akut respirációs distressz szindróma tünete lehet, amely akár súlyos vagy életveszélyes is lehet,
- úgynevezett extravázáció (amikor az általában vénába beadott gyógyszer szivárog vagy véletlenül a vénát körülvevő szövetekbe kerül, ahol súlyos károkat okozhat).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Javlor-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üvegen és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Egyáltalán nem valószínű, hogy Önt fogják megkérni, hogy tárolja a gyógyszert.

A tárolási feltételek az egészségügyi szakemberek számára íródott részben kerülnek részletes leírásra.

Bontatlan injekciós üvegek

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A hígított oldat

A felhígított oldatot azonnal fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Javlor?

- A készítmény hatóanyaga a vinflunin. A koncentrátum 25 mg vinflunint tartalmaz (ditartarát formájában) milliliterenként.
A 2 ml-es injekciós üveg 50 mg vinflunint tartalmaz (ditartarát formájában).
A 4 ml-es injekciós üveg 100 mg vinflunint tartalmaz (ditartarát formájában).
A 10 ml-es injekciós üveg 250 mg vinflunint tartalmaz (ditartarát formájában).
- Egyéb összetevők: injekcióhoz való víz.

Milyen a Javlor külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Javlor tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat. Lepattintható alumínium zárral bevont gumidugóval ellátott színtelen üvegekben kerül forgalomba, a 2 ml-es üveghez sárga, 4 ml-es üveghez rózsaszín, 10 ml-es üveghez narancssárga fedővel.

Dobozonként 1 vagy 10 injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Franciaország

Gyártó

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du Béarn

64320 Idron

Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ hónap}.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

<----->

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

HASZNÁLATI ÚTMUTATÓ

Az elkészítésre és beadásra vonatkozó általános utasítások

A vinflunin citotoxikus rákellenes gyógyszer, és emiatt csakúgy, mint más potenciálisan toxikus vegyületek esetében, a Javlor kezelésekor is fokozott figyelemmel kell eljárni. Figyelembe kell venni a rákellenes gyógyszerek szabályos kezelésére és megsemmisítésére vonatkozó útmutatásokat. A gyógyszerrel történő munkavégzésnél az aszeptikus technikákhoz szigorúan ragaszkodni kell, lehetőség szerint függőleges légáramlású, lamináris biztonsági fülke alkalmazásával. A Javlor infúzióhoz való oldatot kizárólag a citotoxikus anyagok kezelésére megfelelően kiképzett személyzet készítheti el és adhatja be. Terhes személyzetnek tilos a Javlor-ral dolgoznia. Védőkesztyű, védőálarc és védőruha használata ajánlott.

Ha az oldat véletlenül a bőrrel érintkezik, azonnal alaposan le kell öblíteni vízzel és szappannal. Ha az oldat véletlenül a nyálkahártyákkal érintkezik, a nyálkahártyákat azonnal alaposan le kell öblíteni vízzel.

A koncentrátum hígítása

A vinflunin kiszámított dózisának megfelelő térfogatú Javlor koncentrátumot egy 100 ml-es infúziós zsáknyi 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldathoz kell adni. 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) infúzióhoz való glükóz oldat is alkalmazható. A felhígított oldatot a felhasználásig védeni kell a fénytől.

Adagolás

KIZÁRÓLAG intravénásan alkalmazható.

A Javlor kizárólag egyszeri felhasználásra szolgál.

A Javlor koncentrátum hígításával elkészített oldatos infúziót az alábbi módon kell beadni:

- Egy 500 ml-es zsákban lévő, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) injekciós nátrium-klorid oldat vagy 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os), infúzióhoz való glükóz oldat beadásához elő kell készíteni egy nagy vénát, lehetőleg az alkar felső részén, vagy centrális vénás ágon. A kézfejen lévő, vagy az ízületekhez közel elhelyezkedő vénák kerülendők.
- Az infúziót tetszőleges áramlási sebességgel indítva, az 500 ml-es zsákban lévő infúzióhoz való 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldat vagy 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os), infúzióhoz való glükóz oldat felét, vagyis 250 ml-t kell beadni a véna átmosásához.
- Annak érdekében, hogy a Javlor infúziót a beadás alatt tovább lehessen hígítani, a Javlor infúziót piggyback technikával az 500 ml-es zsákhoz legközelebb található oldalsó injekciós bemenethez kell csatlakoztatni.
- A Javlor oldatos infúziót 20 perc alatt kell infundálni.
- Az infúzió beadása közben gyakran kell ellenőrizni, hogy a véna átjárható-e, valamint folyamatosan fenn kell tartani az extravasatio megelőzésére szolgáló óvintézkedéseket.
- Miután az infúzió lecsepegett, a 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) infúziós nátrium-klorid oldat vagy az 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) infúziós glükózoldat további 250 ml-ét 300 ml/óra folyási sebességgel kell infundálni. A véna átöblítésére a Javlor beadása után legalább a Javlor oldatos infúzió térfogatával megegyező térfogatú infúzióhoz való 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot vagy 50 mg/ml koncentrációjú (5%-os) infúzióhoz való glükózoldatot kell infundálni.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a citotoxikus gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Tárolási feltételek:

Felbontatlan injekciós üvegek:

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Hígított oldat:

A hígított gyógyszer kémiai és fizikai stabilitását bizonyítottan az alábbi körülmények között őrzi meg:

- fénytől védve polietilén vagy polivinil-klorid infúziós zsákban legfeljebb 6 napig hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C), vagy legfeljebb 24 óráig 25 °C-on;
- fénynek kitéve polietilén vagy polivinil-klorid infúziós szettben, 25 °C-on, legfeljebb 1 óráig.

Az elkészített oldatot mikrobiológiai okok miatt a hígítás után azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős, és ez normál esetben ne haladja meg a 24 órát 2 °C és 8 °C között tárolva, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt