

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Javlor 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Einn ml af innrennslisþykkni inniheldur 25 mg af vínflúníni (sem tvítartrat).

Eitt 2 ml hettuglas inniheldur 50 mg af vínflúníni (sem tvítartrat).

Eitt 4 ml hettuglas inniheldur 100 mg af vínflúníni (sem tvítartrat).

Eitt 10 ml hettuglas inniheldur 250 mg af vínflúníni (sem tvítartrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær, litlaus eða ljósgul lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Javlor er ætlað til einlyfjameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í þekjufrumum (transitional cell carcinoma) í þvagfærum, sem er langt gengið eða með meinvörpum, eftir að platínumeðferð hefur ekki borið árangur.

Verkun og öryggi vínflúníns hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með færnismat (performance status) ≥ 2 .

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Vínflúnín meðferð skal hefja á ábyrgð læknis sem hefur sérþekkingu á krabbameinslyfjameðferð og er takmörkuð við deildir sem eru sérhæfðar fyrir frumudrepani lyfjameðferð.

Fyrir hverja meðferðarlota skal hafa fullnægjandi eftirlit með blóðmynd til að staðfesta fjölda daufkýrninga (absolute neutrophil count (ANC)), blóðflagna og blóðrauða þar sem daufkýrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi eru algengar aukaverkanir vínflúníns.

Skammtar

Ráðlagður skammtur vínflúníns er 320 mg/m² sem gefinn er með inndælingu í bláæð á 20 mínútum á þriggja vikna fresti.

Ef WHO/ECOG færnismat (performance status (PS)) er 1 eða ef PS er 0 og eftir að geislameðferð á mjaðmasvæði hefur verið beitt, á að byrja meðferð með 280 mg/m². Ef fyrsta meðferðarlota veldur ekki eitrunaráhrifum á blóð, sem valda því að seinka þurfi meðferð eða minnka þurfi skammta, skal auka skammtinn í 320 mg/m² á þriggja vikna fresti fyrir þær meðferðarlotur sem eftir eru.

Ráðlögð samhliða lyfjagjöf

Til þess að koma í veg fyrir hægðatregðu er mælt með notkun hægðalyfja og að gera ráðstafanir varðandi mataræði, þ.m.t. rífleg vökvadrykkja frá 1. degi til 5. eða 7. dags eftir hverja vínflúníngjöf (sjá kafla 4.4).

Tafla1: Frestun skammts vegna eitrunar fyrir þær meðferðarlotur sem eftir eru

Eitrun	Lyfjagjöf á 1. Degi meðferðar
Daufkyrningafæð ($ANC < 1.000/mm^3$) eða Blóðflagnafæð ($blóðflögur < 100.000/mm^3$)	- Frestun skammts þar til bata er náð ($ANC \geq 1.000/mm^3$ og $blóðflögur \geq 100.000/mm^3$) og aðlagið skammt ef nauðsyn krefur (sjá töflu 2) - Lyfjagjöf skal hætt ef bata er ekki náð innan tveggja vikna
Eitrun í líffæri: miðlungsmikil, veruleg eða lífshættuleg	- Frestun skammts þar til bati hefur náð miðlungsmikilli eitrun, engri eitrun eða upphaflegum grunngildum og aðlaga skammt ef nauðsyn krefur (sjá töflu 2) - Lyfjagjöf skal hætt ef bata er ekki náð innan tveggja vikna
Blóðþurrð í hjarta hjá sjúklingum með fyrri sögu um hjartadrep eða hjartaöng	- Lyfjagjöf skal hætt

Tafla 2: Skammtaaðlögun vegna eitrunar

Eitrun	Skammtaaðlögun				
(NCI CTC v 2.0)*	Upphafsskammtur vínflúníns 320 mg/m ²			Upphafsskammtur vínflúníns 280 mg/m ²	
	Fyrsta skipti	Annað skipti í röð	Þriðja skipti í röð	Fyrsta skipti	Annað skipti í röð
Daufkyrningafæð af gráðu 4 ($ANC < 500/mm^3$) í > 7 daga	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Stöðva skal meðferð	250 mg/m ²	Stöðva skal meðferð
Daufkyrningafæð með hita ($ANC < 1.000/mm^3$ og líkamshiti $\geq 38,5^\circ C$)					
Slímhúðarbólga eða hægðatregða af gráðu 2 í ≥ 5 daga eða gráðu ≥ 3 óháð tímalengd ¹					
Önnur eitrun af gráðu ≥ 3 (veruleg eða lífshættuleg) (nema uppköst eða ógleði af gráðu 3 ²)					

*, „National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria útgáfa 2.0“ (NCI CTC v 2.0)

¹ NCI CTC skilgreining á hægðatregðu af gráðu 2 er hægðatregða sem krefst hægðalyfja, gráða 3 er harðlífi sem krefst handvirkar losunar hægða eða með stólpípu, gráða 4 er teppa eða eitrunarrisastill. Slímhúðarbólga af gráðu 2 er skilgreind sem „miðlungsmikil“, gráða 3 sem „veruleg“ og gráða 4 sem „lífshættuleg“.

² NCI CTC skilgreining á ógleði afgráðu 3 er óveruleg fæðuinntaka, þörf á vökva í æð. Skilgreining á uppköstum af gráðu 3 eru ≥ 6 uppköst á sólarhring í upphafi meðferðar eða þörf á vökva í æð.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

I. stigs rannsókn á lyfjahvörfum og þolanleika var gerð á sjúklingum með breytingar á niðurstöðum lifrarprófa (sjá kafla 5.2). Lyfjahvörf vínflúníns voru óbreytt hjá þessum sjúklingum. Ráðlagðir skammtar eru hins vegar eftirfarandi og byggjast á breytingum á viðmiðunarpáttum á lifrarprófum (gamma glútamýltransferösum (GGT), transamínösum og bílirúbíni), eftir gjöf vínflúníns:

- Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg hjá sjúklingum:

- Með próthrombíníma > 70% af eðlilegu gildi og a.m.k. einn af eftirfarandi viðmiðunarpáttum er fyrir hendi: [ULN (efri eðlileg mörk) < bílirúbín ≤ 1,5xULN og/eða 1,5xULN < transamínasar ≤ 2,5xULN og/eða ULN < GGT ≤ 5xULN]
- með transamínasa ≤ 2,5xULN (< 5xULN aðeins ef meinvörp í lifur eru til staðar).

- Ráðlagður skammtur vínflúníns er 250 mg/m² gefinn einu sinni á þriggja vikna fresti hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi A) eða hjá sjúklingum með próthrombíníma ≥ 60% NV (eðlileg gildi) og 1,5xULN ≤ bílirúbín ≤ 3xULN og a.m.k. einn af eftirfarandi viðmiðunarpáttum er fyrir hendi: [transamínasar > ULN og/eða GGT > 5xULN].

- Ráðlagður skammtur vínflúníns er 200 mg/m² gefinn einu sinni á þriggja vikna fresti, hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi B) eða hjá sjúklingum með prótrobíníma ≥ 50% NV og bílirúbín > 3xULN og transamínasa > ULN og GGT > ULN.

Notkun vínflúníns hefur ekkiverið metin hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh gildi C) eða hjá sjúklingum með próthrombíníma < 50% NV eða með bílirúbín > 5xULN eða eingöngu með transamínasa > 2,5xULN (≥ 5xULN aðeins ef meinvörp í lifur eru til staðar) með GGT > 15xULN.

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar með CrCl (kreatínínúthreinsun) > 60 ml/mín. teknir með og meðhöndlaðir með ráðlögðum skammti.

Hjá sjúklingum með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (40 ml/mín. ≤ CrCl ≤ 60 ml/mín.) er ráðlagður skammtur 280 mg/m² á þriggja vikna fresti.

Hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (20 ml/mín. ≤ CrCl ≤ 40 ml/mín.) er ráðlagður skammtur 250 mg/m² á þriggja vikna fresti (sjá kafla 5.2).

Fyrir þær meðferðarlotur sem eftir eru skal aðlaga skammta ef til eiturvekunar kemur, eins og sýnt er í töflu 3, hér fyrir neðan.

Aldraðir sjúklingar (≥ 75 ára)

Ekki er þörf á aldurstengdri skammtaaðlögun hjá sjúklingum sem eru yngri en 75 ára (sjá kafla 5.2).

Eftirfarandi skammtar eru ráðlagðir hjá sjúklingum sem eru 75 ára og eldri:

- gefa á sjúklingum sem eru orðnir 75 ára en yngri en 80 ára, 280 mg/m² skammt af vínflúníni á þriggja vikna fresti.
- gefa á sjúklingum sem eru 80 ára og eldri, 250 mg/m² skammt af vínflúníni á þriggja vikna fresti.

Fyrir þær meðferðarlotur sem eftir eru skal aðlaga skammta ef til eiturvekunar kemur, eins og sýnt er í töflu 3, hér fyrir neðan.

Tafla 3: Skammtaaðlögun vegna eitrunar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða öldruðum sjúklingum

Eitrun (NCI CTC v 2.0)*	Skammtaaðlögun			
	Upphafsskammtur vínflúníns 280 mg/m ²		Upphafsskammtur vínflúníns 250 mg/m ²	
	Fyrstaskipti	Annaðskipti í röð	Fyrstaskipti	Annaðskipti í röð
Daufkyrningafæð af gráðu 4 (ANC < 500/mm ³) í > 7 daga	250 mg/m ²	Stöðva skal meðferð	225 mg/m ²	Stöðva skal meðferð
Daufkyrningafæð með hita (ANC < 1.000/mm ³ og líkamshiti ≥ 38,5 °C)				
Slímhúðarbólga eða hægðatregða af gráðu 2 í ≥ 5 daga eða gráðu ≥ 3 óháð tímalengd ¹				
Önnur eitrun af gráðu ≥ 3 (veruleg eða lífshættuleg) (nema uppköst eða ógleði af gráðu 3 ²)				

*„National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria útgáfa 2.0“ (NCI CTC v 2.0)

¹NCI CTC skilgreining á hægðatregðu af gráðu 2 er hægðatregða sem krefst hægðalyfja, gráða 3 er harðlífi sem krefst handvirkar losunar hægða eða með stólpípu, gráða 4 er teppa eða eitrunarrisastill. Slímhúðarbólga af gráðu 2 er skilgreind sem „miðlungs mikil“, gráða 3 sem „veruleg“ og gráða 4 sem „lífshættuleg“.

² NCI CTC skilgreining á ógleði af gráðu 3 er óveruleg fæðuinntaka, þörf á vökva í æð. Skilgreining á uppköstum af gráðu 3 eru ≥ 6 uppköst á sólarhring í upphafi meðferðar eða þörf á vökva í æð.

Börn

Notkun Javlor á ekki við hjá börnum.

Lyfjagjöf

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera fyrir meðhöndlun eða gjöf lyfsins

Þynna þarf Javlor áður en það er gefið. Javlor er eingöngu einnota.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

EINUNGIS SKAL gefa Javlor í bláæð.

Gefa skal Javlor með innrennsli í bláæð á 20 mínútum en EKKI með hraðri inndælingu á öllum skammtinum í bláæð.

Nota má æðalegg í útlæga bláæð eða miðlægan legg fyrir gjöf vínflúníns. Þegar vínflúnín er gefið í bláæð í útlimum getur það valdið bláæðaertingu (sjá kafla 4.4). Þegar um er að ræða smáar bláæðar eða bláæðahersli, vessabjúg eða nýlega ástungu í sömu bláæð getur notkun miðlægs leggs verið betri kostur. Til að forðast að lyfið berist út fyrir æðina skal tryggja að nálin hafi farið á réttan stað áður en innrennsli er hafið.

Til að skola æðina eftir innrennsli Javlor sem búið er að þynna skal ávallt gefa a.m.k. sama rúmmál af natríumklóríð innrennslislausn 9 mg/ml (0,9%) eða glúkósa innrennslislausn 50 mg/ml (5%).

Nákvæmar leiðbeiningar um lyfjagjöfina má sjá í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða öðrum vinca-alkalóíðum.

Nýleg (innan 2 vikna) eða viðvarandi alvarleg sýking.

Grunngildi ANC < 1.500/mm³ fyrir fyrstu lyfjagjöf, grunngildi ANC < 1.000/mm³ fyrir síðari lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

Blóðflögur < 100.000/mm³ (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eiturverkanir á blóð

Daufkyrningafæð, hvítfrumnafeð, blóðleysi og blóðflagnafæð eru algengar aukaverkanir vínflúníns. Hafa skal fullnægjandi eftirlit með blóðmynd til að mæla fjölda daufkyrninga (ANC), blóðflagna og blóðrauða fyrir hverja inndælingu vínflúníns (sjá kafla 4.3).

Ekki má gefa sjúklingum vínflúnín sem eru með grunngildi ANC < 1.500/mm³ eða blóðflögur < 100.000/mm³. Fyrir síðari lyfjagjöf, má ekki gefa sjúklingum vínflúnín sem eru með grunngildi ANC < 1.000/mm³ eða blóðflögur < 100.000/mm³.

Minnka á ráðlagðan skammt hjá sjúklingum með eiturverkanir á blóð (sjá kafla 4.2).

Sjúkdómar í meltingarfærum

Hægðatregða af gráðu ≥ 3 kom fram hjá 15,3% meðhöndlaðra sjúklinga. NCI CTC skilgreining á hægðatregðu af gráðu 3 er harðlífi sem krefst handvirkra losunar hægða eða með stólpípu, hægðatregða af gráðu 4 er teppa eða eitrunarrisastill. Hægðatregða gengur til baka og hægt er koma í veg fyrir hana meðviðeigandi ráðstöfunum varðandi mataræði svo sem að auka bæði vökvadrykkju og trefjaríka fæðu og einnig með notkun hægðalosandi lyfjaeins og örvandi hægðalyf eða mýkjandi hægðalyf frá 1. degi til 5. eða 7. dags í hverri meðferðarlotu. Gefa skal sjúklingum sem eru líklegir til að þjást af hægðatregðu (vegna samhliða meðferðar með ópíötum, krabbameins í lífhimnu, fyrirferðar í kviðarholi, sögu um stóra kviðarholsskurðaðgerð) osmótísk hægðalosandi lyf frá 1. degi til 7. Dags, einu sinni á sólarhring fyrir morgunmat.

Ef um er að ræða hægðatregðu af gráðu 2, skilgreint sem þörf á hægðalosandi lyfjum, í 5 daga eða lengur eða gráðu ≥ 3 óháð tímalengd, skal aðlaga skammt vínflúníns (sjá kafla 4.2).

Ef um er að ræða eiturverkanir á meltingarfæri af gráðu ≥ 3 af einhverju tagi (að undanskildum uppköstum og ógleði) eða slímhúðarbólgu (af gráðu 2 í 5 daga eða lengur eða gráðu ≥ 3 óháð tímalengd) þarf að aðlaga skammta. Gráða 2 er skilgreind sem „miðlungs mikil“, gráða 3 sem „veruleg“ og gráða 4 sem „lífshættuleg“ (sjá töflu 2 í kafla 4.2).

Hjartasjúkdómar

Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum lengingar á QT-bili eftir vínflúníngjöf. Þessi áhrif geta leitt til aukinnar hættu á hjartsláttartruflunum frá sleglum þó svo ekki hafi verið greint frá hjartsláttartruflunum frá sleglum af vínflúníni. Engu að síður á að gæta varúðar við notkun hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á hjartsláttaróreglu (t.d. vegna hjartabilunar, sögu um lengingu á QT-bili, lækkunar á kalíum í blóði) (sjá kafla 4.8). Ekki er mælt með samhliða notkun tveggja eða fleiri lyfja sem lengja QT/QTc bil (sjá kafla 4.5).

Sérstök árvekni er ráðlögð þegar vínflúnín er gefið sjúklingum með sögu um hjartadrep/blóðþurrð í hjarta eða hjartaöng (sjá kafla 4.8). Blóðþurrð í hjarta getur komið fram, sérstaklega hjá sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóma. Því skulu sjúklingar sem fá Javlor vera undir mjög nánu eftirliti með tilliti til hjartasjúkdóma. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um hjartasjúkdóma og vandlegt mat á ávinningi/áhættu skal fara fram reglulega. Íhuga skal að stöðva meðferð með Javlor hjá sjúklingum sem fá blóðþurrð í hjarta.

Heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla (Posterior reversible encephalopathy syndrome [PRES])

Tilfelli PRES hafa komið fram eftir gjöf vínflúníns.

Dæmigerð klínísk einkenni eru, á mismunandi stigi: taugafræðileg (höfuðverkur, rugl, krampar, sjóntruflanir), kerfisbundin (háþrýstingur) og frá meltingarfærum (ógleði, uppköst).

Vísbendingar í röntgenmyndgreiningu eru frábrigði í hvíta efninu á aftari svæðum heilans. Blóðþrýstingur ætti að vera undir stjórn hjá sjúklingum sem fá einkenni PRES. Mælt er með heilaskanni til þess að staðfesta sjúkdómsgreininguna.

Klínísk einkenni og merki í röntgenrannsóknnum ganga venjulega fljótt til baka án eftirstöðva, eftir að meðferð er hætt.

Íhuga skal stöðvun meðferðar með vínflúníni hjá sjúklingum sem fá taugafræðileg einkenni PRES (sjá kafla 4.8).

Blóðnatríumlækkun

Komið hafa fram tilfelli um alvarlega blóðnatríumlækkun, vegna heilkennis ónógrar seytingar þvagstemmaþvaka (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion* „SIADH“), með notkun vínflúníns (sjá kafla 4.8). Því er mælt með reglulegu eftirliti á natríumgildum í sermi meðan á meðferð með vínflúníni stendur.

Skert lifrarstarfsemi

Minnka skal ráðlagðan skammt hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Minnka skal ráðlagðan skammt hjá sjúklingum með í meðallagi skerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Aldraðir sjúklingar (≥ 75 ára)

Minnka skal ráðlagðan skammt hjá sjúklingum sem eru 75 ára og eldri (sjá kafla 4.2).

Milliverkanir

Forðast skal samhliða notkun öflugra CYP3A4-hemla eða öflugra CYP3A4-virkja samhliða vínflúníni (sjá kafla 4.5).

Lyfjagjöf

Gjöf Javlor í mænuvökva getur verið banvæn.

Vínflúnín getur valdið bláæðaertingu af gráðu 1 (22% sjúklinga, 14,1% meðferðarlota), gráðu 2 (11,0% sjúklinga, 6,8% meðferðarlota) eða gráðu 3 (0,8% sjúklinga, 0,2% meðferðarlota) þegar það er gefið í bláæð í útlimum. Í öllum tilfellum gekk ertingin hratt til baka án þess að meðferð væri hætt. Fylgja skal leiðbeiningum um lyfjagjöf í kafla 6.6.

Getnaðarvarnir

Karlar og konur á barneignaraldri skulu nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur, karlar í allt að 4 mánuði og konur í allt að 7 mánuði eftir síðustu vínflúníngjöf (sjá kafla 4.6).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

In vitro rannsóknir sýndu að vínflúnín hafði hvorki örvandi áhrif á virkni CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4 né hamlandi áhrif á virkni CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP3A4.

In vitro rannsóknir sýndu að vínflúnín, eins og aðrir vinca-alkólíðar, er hvarfefni Pgp, en með minni sækni. Hættan á marktækum klínískum milliverkunum er því ólíkleg.

Engar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir sáust hjá sjúklingum þegar vínflúnín var gefið samhliða cisplatíni, carbóplatíni, capecítabíni eða gemcítabíni.

Engar milliverkanir á lyfjahlöfðum hafa sést hjá sjúklingum þegar vínflúnín var gefið samhliða doxorúbísíni. Hins vegar var þessi samsetning tengd sérstaklega mikilli hættu á eiturvefnum á blóð.

Fyrsta stigs rannsókn, þar sem metin voru áhrif meðferðar með ketócónazóli (öflugum CYP3A4-hemli) á lyfjahlöfðum vínflúníns, gaf til kynna að samhliða gjöf ketócónazóls (400 mg einu sinni á sólarhring til inntöku í 8 daga) leiddi til aukinnar útsetningar fyrir vínflúníni í blóði um 30% og útsetningar fyrir myndefni þess, 4Odeacetyl-vínflúníni (DVFL) um 50%.

Því skal forðast samhliða notkun vínflúníns og öflugra CYP3A4-hemla (svo sem rítónavírs, ketóconazóls, ítracónazóls og greipaldinsafa) eða virkja (svo sem rífampicíns og *Hypericum perforatum* (jóhannesarjurt)) þar sem þeir geta hækkað eða lækkað þéttni vínflúníns og DVFL (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Forðast skal samhliða notkun vínflúníns og annarra lyfja sem lengja QT/QTc-bil (sjá kafla 4.4).

Milliverkun milli lyfjahvarfa vínflúníns og pegyltengds/fitukornadoxórúbicíns átti sér stað og leiddi til 15% til 30% aukningar á útsetningu fyrir vínflúníni og að því er virðist 2 til 3-faldrar minnkunar á AUC doxórúbicíns, en þéttni umbrotsefnisins doxórúbicínól breyttist ekki. Samkvæmt *in vitro* rannsókn gætu slíkar breytingar verið tengdar aðsogi vínflúníns á fitukorn og breyttri dreifingu beggja efni í blóði. Því skal gæta varúðar þegar þessi samsetning er notuð.

In vitro rannsókn bendir til hugsanlegra milliverkana milli paclitaxels og docetaxels (hvarfefni CYP3) (lítills háttar hömlunar á umbroti vínflúníns). Engar sértækar klínískar rannsóknir á samhliða notkun vínflúníns og þessara efna hafa verið gerðar enn sem komið er.

Samhliða notkun ópíóíða gæti aukið líkur á hægðatregðu.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Vegna hugsanlegrar eiturverkunar vínflúníns á erfðaeftni (sjá kafla 5.3) skulu bæði karlkyns og kvenkyns sjúklingar nota öruggar og virkar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð lýkur, karlar í allt að 4 mánuði eftir að meðferð lýkur og konur í allt að 7 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Ekki eru fyrirliggjandi gögn um notkun vínflúníns hjá barnshafandi konum. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturverkanir á fósturvísu og vanskapandi áhrif (sjá kafla 5.3). Á grundvelli niðurstaðna úr dýrarannsóknum og lyfhrifa lyfsins er hugsanleg áhætta á vansköpun fósturvísu og fóstura. Því skal ekki nota vínflúnín á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef þungun á sér stað meðan á meðferð stendur skal upplýsa sjúkling um áhættu fyrir ófætt barn og fylgjast vel með honum. Íhuga skal möguleikann á erfðaráðgjöf. Einnig er mælt með erfðaráðgjöf fyrir sjúklinga sem vilja eignast barn eftir að meðferð lýkur.

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 7 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort vínflúnín eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Vegna hugsanlegra mjög skaðlegra áhrifa á ungbörn er brjóstagjöf fráþending meðan á meðferð með vínflúníni stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Leita skal ráðgjafar varðandi varðveislu sæðfrumna áður en meðferð hefst þar sem vínflúnínmeðferð getur valdið óafturkræfri ófrjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif lyfsins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar hefur verið greint frá eftirfarandi aukaverkunum með Javlor: þreyta, sundl, svimi, sjóntruflun og yfirlið (sjá kafla 4.8). Ráðleggja ætti sjúklingum að hvorki aka né nota vélar nema að höfðu samráði við heilbrigðisstarfsmann.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu meðferðartengdu aukaverkanirnar sem komu fram í tveimur 2. stigs og einni 3. stigs rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í þekjufrumum (transitional cell carcinoma) í þvagfærum (450 sjúklingar meðhöndlaðir með vínflúníni) voru breytingar á blóðmynd, aðallega daufkyrningafæð og blóðleysi, sjúkdómar í meltingarfærum, einkum hægðatregða, lystarleysi, ógleði, bólga í munni/munnslímhúð, uppköst, kviðverkir og niðurgangur, sem og almenn einkenni svo sem þróttleysi/þreyta.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir, flokkaðar eftir líffærum, tíðni og alvarleika (NCI CTC útgáfa 2.0). Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir (< 10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 4 Aukaverkanir hjá sjúklingum með krabbamein í þekjufrumum (transitional cells) í þvagfærum sem fengu vínflúnín

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir	Versta NCI gráða hjá hverjum sjúklingi (%)	
			Allar gráður	Gráða 3-4
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra	Algengar	Sýking með daufkyrningafæð	2,4	2,4
		Sýkingar (veirur, bakteríur, sveppir)	7,6	3,6
	Sjaldgæfar	Sýklasótt með daufkyrningafæð	0,2	0,2
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind	Sjaldgæfar	Æxlisverkur	0,2	0,2
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Daufkyrningafæð	79,6	54,6
		Hvítkornafæð	84,5	45,2
		Blóðleysi	92,8	17,3
		Blóðflagnafæð	53,5	4,9
	Algengar	Daufkyrningafæð með hita	6,7	6,7
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi	1,3	0,2
Innkirtlar	Sjaldgæfar	Heilkenni ónógrar seytingar þvagstemmaþvaka (SIADH) ^a	0,4 ^b	0,4 ^b
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðnatríumlækkun	39,8	11,7
		Minnkuð matarlyst	34,2	2,7
	Algengar	Ofþornun	4,4	2,0
Geðræn vandamál	Algengar	Svefnleysi	5,1	0,2
Taugakerfi	Mjög algengar	Útlægur skyntaugakvilli	11,3	0,9
	Algengar	Yfirlið	1,1	1,1
		Höfuðverkur	6,2	0,7
		Sundl	5,3	0,4
		Taugaverkir (neuralgia)	4,4	0,4
		Bragðskynstruflanir	3,3	0
		Taugakvilli	1,3	0
	Sjaldgæfar	Útlægur hreyfi-	0,4	0

		taugakvilli		
	Mjög sjaldgæfar	Heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla ^a	0,03 ^b	0,03 ^b
Augu	Sjaldgæfar	Sjóntruflanir	0,4	0
Eyru og völundarhús	Algengar	Eyrnaverkur	1,1	0
	Sjaldgæfar	Svimi	0,9	0,4
		Eyrnasuð	0,9	0
Hjarta	Algengar	Hraðtaktur	1,8	0,2
	Sjaldgæfar	Blóðþurrð í hjarta	0,7	0,7
		Hjartadrep	0,2	0,2
Æðar	Algengar	Háprýstingur	3,1	1,6
		Segamyndun í bláæð ^c	3,6	0,4
		Bláæðabólga	2,4	0
		Lágprýstingur	1,1	0,2
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Andþyngsli	4,2	0,4
		Hósti	2,2	0
	Sjaldgæfar	Heilkenni bráðrar öndunarbílunar	0,2	0,2
		Verkur í koki og barkakýli	0,9	0
Meltingarfæri	Mjög algengar	Hægðatregða	54,9	15,1
		Kviðverkir	21,6	4,7
		Uppköst	27,3	2,9
		Ógleði	40,9	2,9
		Munnbólga	27,1	2,7
		Niðurgangur	12,9	0,9
	Algengar	Garnastífla	2,7	2,2
		Kyngingartregða	2,0	0,4
		Sjúkdómar í munnholi	4,0	0,2
		Meltingartruflanir	5,1	0,2
	Sjaldgæfar	Kyngingarsársauki	0,4	0,2
		Sjúkdómar í meltingarvegi	0,8	0
		Vélindabólga	0,4	0,2
		Tannholdskvillar	0,7	0
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Hárlos	28,9	NA
	Algengar	Útbrot	1,8	0
		Ofsakláði	1,1	0
		Kláði	1,1	0
		Ofsviti	1,1	0
	Sjaldgæfar	Þurr húð	0,9	0
		Hörundsroði	0,4	0
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaverkir	16,7	3,1
	Algengar	Vöðvaslappleiki	1,8	0,7
		Liðverkir	7,1	0,4
		Bakverkir	4,9	0,4
		Verkir í kjálka	5,6	0
		Verkir í útlimum	2,4	0
		Beinverkir	2,9	0
		Verkir í stoðkerfi	2,7	0,2
Nýru og þvagfæri	Sjaldgæfar	Nýrnabilun	0,2	0,2
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þróttleysi/preyta	55,3	15,8
		Viðbrögð á stungustað	26,4	0,4
		Hiti	11,7	0,4
	Algengar	Brjóstverkur	4,7	0,9

		Kuldahrollur	2,2	0,2
		Verkir	3,1	0,2
		Bjúgur	1,1	0
	Sjaldgæfar	Lyf fer utan æðar	0,7	0
Rannsóknarniður- stöður	Mjög algengar	Þyngdartap	24,0	0,4
	Sjaldgæfar	Transamínasahækkun	0,4	0
		Þyngdaraukning	0,2	0

^aaukaverkun sem greint hefur verið frá við notkun eftir markaðssetningu

^btíðni reiknuð á grunni klínískrar rannsóknar, sem ekki tók til krabbameins í þekjufrumum í þvagfærum

^cþar á meðal: bláæðabólga (2,4%), segamyndun í djúp um bláæðum (0,4%), yfirborðsbláæðabólga (0,2%), segabláæðabólga (0,2%) og grunn segabláæðabólga (0,2%).

Aukaverkanir fyrir allar ábendingar

Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með krabbamein í þekjufrumum í þvagfærum og hjá sjúklingum með aðra sjúkdóma en þá sem ábendingin á við um og gætu verið alvarlegar, eða aukaverkanir sem teljast til aukaverkana af völdum lyfja í flokki vinca-alkalóíða, eru taldar upp hér á eftir:

Sjúkdómar í blóði og eitlum

Daufkyrningafæð af gráðu 3/4 sást hjá 43,8% sjúklinga. Alvarlegt blóðleysi og blóðflagnafæð voru sjaldgæfari (8,8% og 3,1%). Hjá 5,2% sjúklinga greindist daufkyrningafæð með hita sem var skilgreind sem ANC < 1.000/mm³ og líkamshiti ≥ 38,5 °C af óþekktum orsökum án staðfestrar klínískrar sýkingar af völdum örvera (NCI CTC, útgáfa 2.0). Sýking með daufkyrningafæð af gráðu 3/4 greindist hjá 2,8% sjúklinga.

Samtals létust 8 sjúklingar (0,6% þeirra sem fengu meðferð) af völdum sýkingar sem var fylgikvilli daufkyrningafæðar.

Sjúkdómar í meltingarfærum

Hægðatregða er aukaverkun af völdum lyfja í flokki vinca-alkalóíða: 11,8% sjúklinga fengu verulega hægðatregðu meðan á meðferð vínflúníns stóð. Garnastífla af gráðu 3/4 sem greint var frá hjá 1,9% sjúklinga gekk til baka eftir lækni meðferð. Hægðatregða er meðhöndluð samkvæmt læknisráði (sjá kafla 4.4).

Sjúkdómar í taugakerfi

Skyndtruflanir í útlægum taugum er aukaverkun allra lyfja úr flokki vinca-alkalóíða. Skyndtruflanir af gráðu 3 komu fram hjá 0,6% sjúklinga. Í öllum tilfellum gengu truflanirnar til baka meðan rannsóknin stóð yfir.

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum heilkennis afturkræfs aftari heilakvilla (sjá kafla 4.4).

Hjartasjúkdómar

Þekkt er að vinca-alkalóíðar hafa áhrif á starfsemi hjartans. Greint var frá hjartadrepum eða blóðþurrðum í hjarta hjá 0,5% sjúklinga og flestir þeirra höfðu hjarta- eða æðasjúkdóma fyrir eða áhættuþætti þeirra. Einn sjúklingur lést eftir hjartadrep og annar af völdum hjarta- og öndunarstopps.

Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum lengingar á QT-bili eftir vínflúníngjöf.

Sjúkdómar í öndunarferum, brjóstholi og miðmæti

Mæði kom fyrir hjá 3,2% sjúklinga en var örsjaldan veruleg (gráða 3/4: 1,2%).

Greint var frá berkjukrampa hjá einum sjúklingi sem fékk vínflúnín við öðru en skráðri ábendingu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)

4.9 Ofskömmtun

Helstu eituráhrif ofskömmtunar vínflúnins eru beinmergsbæling og meðfylgjandi hætta á alvarlegri sýkingu.

Ekki er til mótefni við ofskömmtun vínflúnins. Við ofskömmtun skal hafa sjúkling á þar til gerðri sérhæfðri deild og fylgjast vel með lífsmörkum. Grípa skal til annarra viðeigandi ráðstafana, svo sem blóðgjafar, sýklalyfja og vaxtarþátta.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, vinca-alkalóíðar og -hliðstæður, ATC flokkur: L01CA05.

Verkunarháttur

Vínflúnin binst túbúlíni á eða nálægt vinca-bindisetum og hamlar fjölliðun þess yfir í örpíplur, sem leiðir til stigmyllubælingar (treadmilling suppression), truflunar á virkni örpípla, stöðvunar mítósu og stýrðs frumudauða (apoptosis). *In vivo* sýnir vínflúnin marktæka æxlishefjandi virkni gegn ígræðslu ósamgena líffæra úr mönnum í músum, bæði hvað varðar lengdan líftíma og hömlun á vexti æxlis.

Verkun og öryggi

Ein 3. stigs og tvær 2. stigs rannsóknir styðja notkun Javlor til meðferðar við krabbameini í þekjufrumum (transitional cells) í þvagfærum sem er langt gengið eða með meinvörpum sem annar valkostur eftir að meðferð með platínulyfi hefur ekki borið árangur.

Í fjölsetra, opnu, einarma 2. stigs klínísku rannsóknunum tveimur var samtals 202 sjúklingum gefið vínflúnin.

Í fjölsetra, opnu klínísku 3. stigs rannsókninni var 253 sjúklingum slembiraðað á meðferð með vínflúníni ásamt bestu stuðningsmeðferð (best supportive care (BSC)) og 117 sjúklingum á bestu stuðningsmeðferð. Miðgildi lifunar var 6,9 mánuðir (vínflúnin + BSC) en 4,6 mánuðir hjá BSC hópnum en munurinn náði ekki að vera tölfræðilega marktækur; áhættuhlutfallið var 0,88 (95% CI 0,69; 1,12). Hins vegar sáust tölfræðilega marktæk áhrif á lifun án sjúkdómsframgangs. Miðgildi lifunar án sjúkdómsframgangs var 3,0 mánuðir (vínflúnin + BSC) samanborið við 1,5 mánuði (BSC) ($P=0,0012$).

Að auki sýndi fyrirfram skilgreind greining á mörgum breytum hjá hópnum sem ætlunin var að meðhöndla (intent to treat (ITT)), að meðferð með vínflúníni hafði tölfræðilega marktæk áhrif ($p=0,036$) á heildarlifun þegar þættir sem hafa áhrif á horfur (færnismat, útbreiðsla til líffæra, alkalískur fosfatasi, blóðrauði og geislun á grindarhol) voru teknir til athugunar; áhættuhlutfallið var 0,77 (95% CI 0,61; 0,98). Tölfræðilega marktækur munur á heildarlifun ($p=0,040$) sást einnig hjá hópnum sem uppfyllti skilyrði rannsóknarinnar (en 13 sjúklingar voru útilokaðir vegna klínískt mikilvægra frávika frá rannsóknaráætluninni í upphafi og uppfylltu ekki skilyrði fyrir meðferð); áhættuhlutfallið var 0,78 (95% CI 0,61; 0,99). Þetta er talinn sá hópur sem skiptir mestu máli fyrir greiningu á virkni þar sem hann endurspeglar best hópinn sem ætlunin er að fá meðferð.

Sýnt var fram á virkni bæði hjá sjúklingum sem höfðu fengið cisplatin-meðferð og þeim sem ekki höfðu fengið slíka meðferð.

Í hópnum sem uppfyllti skilyrðin sýndi greiningin á undirhópum m.t.t. fyrri notkunar cisplatíns í samanburði við BSC á heildarlifun áhættuhlutfallið (95% CI) = [0,64 (0,40 – 1,03); $p=0,0821$] án fyrri meðferðar með cisplatíni, og áhættuhlutfall (95% CI) = [0,80 (0,60 – 1,06); $p=0,1263$] þegar um fyrri meðferð með cisplatíni var að ræða. Eftir aðlögun að þáttum sem hafa áhrif á horfur var greiningin á heildarlifun í undirhópum sjúklinga með eða án fyrri meðferðar með cisplatíni áhættuhlutfall (95% CI) = [0,53 (0,32 – 0,88); $p=0,0143$] og áhættuhlutfall (95% CI) = [0,70 (0,53 – 0,94); $p=0,0174$] í hvoru tilviki fyrir sig.

Í greiningu hjá undirhópum á fyrri notkun cisplatins á móti BSC m.t.t. lifunar án sjúkdómsframgangs voru niðurstöðurnar: áhættuhlutfall (95% CI) = [0,55 (0,34 – 0,89); p=0,0129] þegar ekki var um fyrri cisplatin meðferð að ræða og áhættuhlutfall (95% CI) = [0,64 (0,48 – 0,85); p=0,0040] þegar um fyrri meðferð með cisplatini var að ræða. Eftir aðlögun að þáttum sem hafa áhrif á horfur var greiningin á lifun án sjúkdómsframgangs í undirhópum sjúklinga, með eða án fyrri meðferðar með cisplatini, áhættuhlutfall (95% CI) = [0,51(0,31 – 0,86); p=0,0111] og áhættuhlutfall (95% CI) = [0,63(0,48 – 0,84); p=0,0016], í hvoru tilviki fyrir sig.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Javlor hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í þvaggþípu og blöðru og meðhöndlun brjóstakrabbameins (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf vínflúníns eru línuleg á ráðlögðu skammtabili (frá 30 mg/m² til 400 mg/m²) hjá krabbameinssjúklingum.

Útsetning fyrir vínflúníni í blóði (AUC) hefur marktæka fylgni við alvarleika hvítkornafæðar, daufkyrningafæðar og þreytu.

Dreifing

Vínflúnín er að miðlungsmiklu leyti bundið plasmapróteinum hjá mönnum (67,2±1,1%) þar sem hlutfallið milli plasmabéttni og heildarblóðþéttni er 0,80±0,12. Próteinbindingin er aðallega við háþéttnifituprótein og albúmín í sermi og er ómettanleg á þéttnibili vínflúníns hjá sjúklingum. Binding við alfa-1 sýru glýkóprótein og við blóðflögur er hverfandi (< 5%).

Endanlegt dreifingarrúmmál er stórt, 2.422±676 lítrar (um 35 l/kg) sem bendir til víðtækrar dreifingar til vefja.

Umbrot

Öll þau umbrotsefni sem kennsl hafa verið borin á eru mynduð af cýtókróm CYP3A4 ísóensíminu, nema 4-O-deacetyl-vínflúnín (DVFL), eina virka umbrotsefnið og aðalumbrotsefnið í blóði, sem myndast fyrir tilstilli margra esterasa.

Brotthvarf

Brotthvarf vínflúníns úr líkamanum á sér stað með þéttniminnkun samkvæmt veldisfalli (multi-exponential concentration decay) með endanlegum helmingunartíma (t_{1/2}) nálægt 40 klukkustundum. DVFL myndast hægt og skilst hægar út úr líkamanum en vínflúnín (t_{1/2} um það bil 120 klst.).

Útskilnaður vínflúníns og umbrotsefna þess á sér stað með hægðum (2/3) og þvagi (1/3).

Í greiningu á lyfjahvörfum vínflúníns hjá 372 sjúklingum (656 lyfjahvarfagreiningar) var heildarúthreinsun úr blóði 40 l/klst., en breytileiki hjá einstaklingum og milli einstaklinga var lítill (25% og 8% í hvoru tilviki fyrir sig, sýnt sem breytistuðull).

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Skert lifrarstarfsemi

Engin breyting sást á lyfjahvörfum vínflúníns og DVFL hjá 25 sjúklingum með misjafnlega mikið skerta lifrarstarfsemi samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Þetta er enn frekar staðfest með greiningu á lyfjahvörfum hjá mismunandi hópum (engin tengsl voru milli úthreinsunar vínflúníns og líffræðilegra þátta er tengjast skertri lifrarstarfsemi). Hins vegar er mælt með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Fyrsta stigs rannsókn á lyfjahvörfum var framkvæmd hjá 2 sjúklingahópum með skerta nýrnastarfsemi þar sem hóparnir voru ákvarðaðir út frá CrCl-gildum: hópur 1 (n=13 sjúklingar) með í meðallagi skerta nýrnastarfsemi (40 ml/mín. ≤ CrCl ≤ 60 ml/mín.) og hópur 2 (n=20 sjúklingar) með verulega skerta nýrnastarfsemi (20 ml/mín. ≤ CrCl < 40 ml/mín.). Lyfjahvarfafræðilegar niðurstöður rannsóknarinnar benda til minnkaðrar úthreinsunar vínflúníns þegar CrCl er lægra. Þetta er enn frekar

staðfest með greiningu á lyfjahvörfum hjá þýði (56 sjúklingar með CrCl milli 20 ml/mín. og 60 ml/mín.) sem sýnir að úthreinsun vínflúníns er háð gildi kreatínínúthreinsunar (Cockcroft og Gault jafna). Mælt er með skammtaaðlögun hjá sjúklingum með í meðallagi skerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Aldraðir (≥ 75 ára)

I.stigs rannsókn á lyfjahvörfum vínflúníns var gerð hjá öldruðum sjúklingum (n=46).

Vínflúnínsskammtar voru aðlagðar miðað við þrjá aldurshópa eins og sýnt er hér fyrir neðan:

Aldur (ár)	Fjöldi sjúklinga	Vínflúnín (mg/m ²)
[70 – 75 [	17	320
[75 – 80 [	15	280
≥ 80	14	250

Úthreinsun vínflúníns minnkaði marktækt hjá sjúklingum ≥80 ára miðað við samanburðarhóp yngri sjúklinga < 70 ára. Lyfjahvörf vínflúníns breyttust ekki hjá sjúklingum 70 ára að 75 ára aldri og 75 ára að 80 ára aldri. Byggt á rannsóknum á lyfjahvörfum og öryggisniðurstöðum er ráðlagt að minnka skammta í eldri aldurshópum: frá 75 ára að 80 ára og 80 ára og eldri. Fyrir þær meðferðarlotur sem eftir eru skal aðlaga skammt ef til eiturvekunar kemur (sjá kafla 4.2).

Aðrir

Samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hjá mismunandi hópum hafði hvorki kyn né færnismat (ECOG skor) áhrif á úthreinsun vínflúníns sem er í réttu hlutfalli við líkamsyfirborð.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á dreifingu geislavirks vínflúníns með myndgreiningu hjá rottum sýndi fram á að þéttni efnasambandsins í lungum, nýrum, lifur, munnvatnskirtlum, innkirtlum og meltingarvegi varð fljótt hærri en þéttni í blóði.

Forklínískar upplýsingar sýndu fram á miðlungsmikla eða verulega daufkýrningafæð og vægt blóðleysi hjá öllum tegundum sem voru rannsakaðar og lifrareitrun hjá hundum og rottum (sem einkennist af skammtaháðri aukningu á lifrartransamínösum og drepi í lifur/breytingum á lifrarfrumum eftir stóra skammta). Þessar eiturvekanir voru skammtaháðar og gengu til baka að fullu eða að hluta til eftir 1 mánaðar lyfjahvöld. Vínflúnín olli ekki útlægum taugakvilla í dýrum.

Sýnt hefur verið fram á að vínflúnín hefur sundrandi áhrif (veldur því að litningar brotna) í *in vivo* örkJarnaprófunum í rottum sem og stökkbreytandi og sundrandi áhrif í mýsa eitlaæxluprófi (án virkjunar umbrots).

Krabbameinsvaldandi áhrif vínflúníns hafa ekki verið rannsökuð.

Í rannsóknum á frjósemi virtist vínflúnín valda dauða fósturvísa og hafa vanskapandi áhrif fóstur hjá kaninum og vanskapandi áhrif á fóstur hjá rottum.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir got hjá rottum olli vínflúnín vansköpunum á legi og leggöngum í 2 kvendýrum og hafði óæskileg áhrif á mökun og/eða bólfestu eggs og dró marktækt úr fjölda getnaða.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymslupól

Óopnað hettuglas

3 ár.

Þynnt lausn

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynnts lyfs meðan á notkun stendur, sbr. eftirfarandi:

- varið gegn ljósi í pólýetýlen- eða pólývínýlklóríð-innrennslispokum: í allt að 6 sólarhringa í kæli (2 °C – 8 °C) og í allt að 24 klukkustundir við 25 °C.
- óvarið gegn ljósi í pólýetýlen- eða pólývínýlklóríð-innrennslissetti við 25 °C í allt að eina klukkustund.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutími ásamt geymsluskilyrðum fram að notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C, nema að blöndun hafi átt sér stað við stýrðar og gildar smitsæfðar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaus hettuglös úr gleri af gerð I, lokuð með gráum lagskiptum bútýlgúmmítappa eða svörtum klóróbútýltappa með álsmelluinnsigli með gulri hettu fyrir 2 ml hettuglas (50 mg af vínflúníni) eða bleikri hettu fyrir 4 ml hettuglas (100 mg af vínflúníni) eða rauðgulri hettu fyrir 10 ml hettuglas (250 mg af vínflúníni) af innrennslisþykkni, lausn.

Pakkningastærðir með 1 og 10 hettuglösum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar varúðarráðstafanir við undirbúning og lyfjagjöf

Vínflúnín er frumudrepandi krabbameinslyf og eins og við á um önnur hugsanlega hættuleg efni skal meðhöndla Javlor með varúð. Nota skal viðeigandi starfshætti við meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja. Starfshættir er varða meðhöndlun efnisins krefjast ítarlegrar smitgátar, helst með því að nota þar til gerða öryggisskápa með lóðréttu loftflæði. Eingöngu starfsfólk sem fengið hefur viðeigandi þjálfun í meðhöndlun frumudrepandi lyfja má undirbúa og gefa Javlor innrennslislyf, lausn. Þungað starfsfólk á ekki að meðhöndla Javlor. Mælt er með notkun hanska, hlífðargleraugna og hlífðarfata.

Ef lausnin kemst í snertingu við húð skal þvo hana samstundis vel með sápu og vatni. Ef lausnin kemst í snertingu við slímhúðir skal skola slímhúðirnar vel með vatni.

Blöndun þykkis

Blanda skal Javlor (þykkni), því rúmmáli sem er í samræmi við réttan skammt af vínflúníni í 100 ml poka af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn. Einnig má nota glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn. Blandaða lausnin skal varin gegn ljósi fram að lyfjagjöf (sjá kafla 6.3).

Aðferð við lyfjagjöf

EINUNGIS fyrir gjöf í bláæð.

Javlor er einungis einnota.

Eftir blöndun Javlor þykknisins á að gefa lausnina á eftirfarandi hátt:

Finnið aðgengi að bláæð fyrir 500 ml poka af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn, í stóra æð, helst í efri hluta framhandleggs eða um miðlægan æðalegg. Forðast skal bláæðar á handarbaki og nálægt liðum.

- Inndæling í bláæð á að hefja með því að gefa helming úr 500 ml poka af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn, þ.e. 250 ml, með frjálsu flæði til að skola æðina.
- Javlor innrennslislausnina á að tengja við hliðarop næst við það op sem 500 ml pokinn er tengdur við, til að þynna enn frekar Javlor meðan á lyfjagöfinni stendur.
- Javlor innrennslislausnina skal gefa á 20 mínútum.
- Flæðið skal athuga reglulega og gæta skal að því allan tímann að lyfið berist ekki út fyrir æð meðan á innrennsli stendur.
- Eftir að innrennsli lýkur skal dæla inn þeim 250 ml sem eftir eru af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausninni eða glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausninni með flæðishraðanum 300 ml/klst. Til að skola æðina eftir inndælingu Javlor innrennslisþykknis, lausnar skal ávallt fylgja innrennslinu eftir með því að gefa a.m.k. jafn mikið af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumudrepandi lyf.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/550/001-012

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. september 2009
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. maí 2014

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Frakkland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- • Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- • Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Javlor 25 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
vínflúnín

2. VIRK(T) EFNI

Einn ml af þykkni inniheldur 25 mg af vínflúníni (sem tvítartrat).

Eitt 2 ml hettuglas inniheldur 50 mg af vínflúníni (sem tvítartrat).

Eitt 4 ml hettuglas inniheldur 100 mg af vínflúníni (sem tvítartrat).

Eitt 10 ml hettuglas inniheldur 250 mg af vínflúníni (sem tvítartrat).

3. HJÁLPAREFNI

Vatn fyrir stungulyf sem hjálparefni.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas með 2 ml

10 hettuglös með 2 ml

1 hettuglas með 4 ml

10 hettuglös með 4 ml

1 hettuglas með 10 ml

10 hettuglös með 10 ml

50 mg/2 ml

100 mg/4 ml

250 mg/10 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

AÐEINS til notkunar í bláæð eftir blöndun.

Banvænt ef gefið með öðrum leiðum.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumdreypandi: Meðhöndlið með varúð

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

Lesið fylgiseðilinn um geymsluþol eftir þynningu.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.



Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/09/550/001 (askja með 1 hettuglasi með 2 ml með gráum tappa)
EU/1/09/550/002 (askja með 10 hettuglösum með 2 ml með gráum tappa)
EU/1/09/550/003 (askja með 1 hettuglasi með 4 ml með gráum tappa)
EU/1/09/550/004 (askja með 10 hettuglösum með 4 ml með gráum tappa)
EU/1/09/550/005 (askja með 1 hettuglasi með 10 ml með gráum tappa)
EU/1/09/550/006 (askja með 10 hettuglösum með 10 ml með gráum tappa)
EU/1/09/550/007 (askja með 1 hettuglasi með 2 ml með svörtum tappa)
EU/1/09/550/008 (askja með 10 hettuglösum með 2 ml með svörtum tappa)
EU/1/09/550/009 (askja með 1 hettuglasi með 4 ml með svörtum tappa)
EU/1/09/550/010 (askja með 10 hettuglösum með 4 ml með svörtum tappa)
EU/1/09/550/011 (askja með 1 hettuglasi með 10 ml með svörtum tappa)
EU/1/09/550/012 (askja með 10 hettuglösum með 10 ml með svörtum tappa)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer}
SN: {númer}
NN: {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Javlor 25 mg/ml sæft þykkni
vínflúnín
AÐEINS til notkunar í bláæð eftir blöndun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Sjá fylgiseðil.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

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

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Javlor 25 mg/ml innrennslispykkni, lausn vínflúnín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Javlor og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Javlor
3. Hvernig nota á Javlor
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Javlor
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Javlor og við hverju það er notað

Javlor inniheldur virka efnið vínflúnín sem tilheyrir flokki krabbameinslyfja sem kallast vinca-alkalóíðar. Þessi lyf hafa áhrif á æxlisvöxt með því að stöðva frumuskiptingu og leiða til frumudauða (frumudrepandi áhrif).

Javlor er notað til meðferðar við krabbameini í þvágfærum sem er langt gengið eða með meinvörpum ef fyrri meðferð með platinulyfjum hefur ekki borið árangur.

2. Áður en byrjað er að nota Javlor

Ekki má nota Javlor

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu (vínflúníni) eða fyrir öðrum vinca-alkalóíðum (vínblastíni, víncristíni, víndesíni eða vínorelbíni),
- ef þú ert með eða hefur verið með (síðustu 2 vikur) alvarlega sýkingu,
- ef gildi hvíttra blóðkorna og/eða blóðflagna í blóði eru of lág,
- ef þú ert með barn á brjósti.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Láttu lækninn vita:

- ef þú ert með truflanir á lifrar-, nýrna- eða hjartastarfsemi,
- ef þú færð einhver taugafræðileg einkenni sem geta verið merki um heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla, en það er bólga í heila sem yfirleitt hefur í för með sér einkenni sem ganga til baka, eins og höfuðverk, breytingu á andlegu ástandi sem getur leitt til rugls og dauðadás, krampa, breytingar á sjón, háan blóðþrýsting, ógleði og uppköst, þar sem þú gætir þurft að hætta notkun lyfsins,
- ef þú tekur önnur lyf sem nefnd eru í „Notkun annarra lyfja samhliða Javlor“ hér fyrir neðan,
- ef þú ert með hægðatregðu, ert á meðferð með verkjalyfjum (ópíóíðum), með krabbamein í kviðarholi eða hefur farið í skurðaðgerð á kviðarholi. Hægðatregða er mjög algeng aukaverkun Javlor. Til að hindra hægðatregðu kann þér að vera gefið hægðalyf.
- ef þú vilt eignast barn (sjá mikilvægar ráðleggingar fyrir karla og konur hér fyrir neðan „Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi“).

Fylgst verður reglulega með fjölda blóðfrumna, áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur, þar sem fækkun blóðfrumna er mjög algeng aukaverkun Javlor. Gjöf Javlor í mænuvökva getur verið banvæn. Ekki má gefa Javlor í mænuvökva (í mænu).

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Javlor hjá börnum og unglingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Javlor

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þú átt sérstaklega að láta lækinn vita ef þú tekur lyf sem innihalda eitthvert eftirtalinna virkra efna:

- Ketócónazól, og itracónazól, sem notuð eru við sveppasýkingum.
- ópíóíð, notuð við verkjameðferð,
- Ritónavír, sem er notað við HIV sýkingu.
- Doxorúbicín, pegýleruð lípósómaldoxorúbicín, paclítaxel og docetaxel, notuð við ákveðnum gerðum krabbameins.
- Rifampicín, notað við berklum eða heilahimnubólgu.
- Náttúrulyf sem innihalda *Hypericum perforatum* (jóhannesarjurt) notuð við vægu og í meðallagi alvarlegu þunglyndi.

Eða ef þú ert að taka lyf sem vitað er að valda breytingum á hjartalínuriti (EKG), sérstaklega lyf sem vitað er að valda „lengingu á QT-bili“.

Notkun Javlor með mat eða drykk

Þú átt að segja læknum frá því ef þú drekkur greipaldinsafa þar sem það getur dregið úr eða aukið áhrif Javlor.

Þú ættir einnig að drekka vatn og borða trefjaríka fæðu.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en meðferð er hafin.

Ef þú ert kona á barneignaraldri eða frjór karlmaður verður þú að nota örugga og virka getnaðarvörn meðan á meðferð stendur, og ef þú ert karlmaður einnig í 3 mánuði eftir að þú færð síðasta Javlor skammtinn, og ef þú ert kona einnig í 7 mánuði eftir að þú færð síðasta Javlor skammtinn.

Meðganga

Þú ættir ekki að fá Javlor ef þú ert barnshafandi, nema brýna nauðsyn beri til.

Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferð stendur þarft þú að fá upplýsingar um hættuna fyrir barnið og fylgjast þarf náið með þér.

Brjóstgjöf

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á Javlor meðferð stendur.

Frjósemi

Ef þú ert karlmaður og vilt geta barn skaltu leita ráða hjá læknum. Þú gætir óskað eftir ráðgjöf um geymslu sæðis áður en meðferð hefst, þar sem hugsanlega verður varanleg ófrjósemi til staðar eftir meðferð með vínlúníni.

Akstur og notkun véla

Javlor getur valdið aukaverkunum eins og þreytu, sundli, svima, sjóntruflun og yfirliði. Ekki skal aka eða nota vélar nema að höfðu samráði við lækni.

3. Hvernig nota á Javlor

Skammtur

Ráðlagður skammtur fullorðinna er 320 mg/m² líkamsyfirborðs (læknirinn mun reikna út réttan skammt fyrir þig út frá þyngd þinni og hæð). Meðferðin verður endurtekin á 3 vikna fresti.

Ekki er þörf á að breyta skömmtum með hliðsjón af aldri fyrir sjúklinga yngri en 75 ára. Ef þú ert 75 ára eða eldri mun læknirinn breyta skammtinum.

Læknirinn getur einnig ákveðið að breyta upphafsskammtinum af Javlor miðað við líkamsástand og í sérstökum tilvikum:

- ef þú hefur áður fengið geislameðferð á grindarhol.
- ef þú ert með í meðallagi alvarlegan eða mjög alvarlegan nýrnasjúkdóm.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.

Meðan á meðferð stendur kann læknirinn að minnka skammtinn af Javlor, seinka meðferð eða gera hlé á henni ef þú finnur fyrir tilteknum aukaverkunum.

Hvernig er Javlor gefið

Javlor MÁ EINGÖNGU gefa í bláæð.

Heilbrigðisstarfsmaður (með reynslu af gjöf krabbameinslyfja) mun gefa þér Javlor með innrennsli í bláæð (innrennsli í æð) á 20 mínútum.

Javlor er þykkni sem þarf að þynna áður en það er gefið.

Ef gefinn er stærri skammtur af Javlor en mælt er fyrir um

Læknir eða hjúkrunarfræðingur gefur þér þetta lyf. Ef þú færð of stóran skammt (ofskömmtun) mun læknirinn fylgjast með aukaverkunum.

Ef gleymist að nota Javlor

Það er mjög mikilvægt að þú missir ekki úr skammt af þessu lyfi. Ef þú missir af lyfjagjöf skaltu **samstundis hringja í lækninn** til að fá nýjan tíma.

Ef hætt er að nota Javlor

Læknirinn ákveður hvenær hætta skuli meðferð. Ef þú vilt hætta meðferðinni fyrr en mælt er fyrir um þarft þú að ræða við lækninn um aðra meðferðarvalkosti sem þér standa til boða.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyfvaldið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú færð einhverja eftirtalinna alvarlegra aukaverkanna meðan á meðferð með Javlor stendur:

- hita og/eða kuldaþrolli sem gætu verið einkenni sýkingar,
- brjóstverk sem gæti verið merki hjartaáfalls,
- hægðatregðu sem lætur undan meðferð með hægðalosandi lyfjum,
- taugafræðileg einkenni sem geta verið merki um „heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla“, en það er bólga í heila sem yfirleitt hefur í för með sér einkenni sem ganga til baka, eins og höfuðverk, breytt andlegt ástand sem getur leitt til ringlunar og dauðadás, krampa, breytingar á sjón, hækkaðan blóðþrýsting, ógleði og uppköst (sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“).

Aðrar aukaverkanir gætu verið:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 notendum)

- kviðverkir, ógleði, uppköst
- hægðatregða, niðurgangur
- slímhúðarbólga í munni
- þreyta, vöðvaverkir
- snertiskynsleysi vegna taugaskemmda (útlægur skyntaugakvilli)
- þyngdartap, minnkuð matarlyst
- hárlós
- viðbrögð á stungustað (verkur, roði, bólga)
- hiti
- lág gildi hvítra blóðkorna, rauðra blóðkorna og/eða blóðflagna (sem kemur fram í blóðprufu).
- lág gildi natríums í blóði (blóðnatríumlækkun) sem kemur fram í blóðprufu.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 notendum)

- blóðsýking (sýklasótt af völdum dauðfyrningafæðar) með einkennum á borð við háan hita og versnun á almennri líðan
- kuldahrollur, óhófleg svitamyndun, verkur
- ofnæmi, vöskvaskortur, höfuðverkur, húðútbrot, kláði (pruritus), ofsakláði
- þarmalömun, meltingartruflanir, kyngingarerfiðleikar, verkur í munni, á tungu og tannverkur, breyting á bragðskyni
- brjóstverkur, vöðvaslappleiki, verkur í kjálka, verkir í útlimum, bakverkur, liðverkir, vöðvaverkir, beinverkir, eyrnaverkur
- sundl, svefnleysi, skammvinnt meðvitundarleysi (yfirlið)
- erfiðleikar við líkamshreyfingar vegna taugaskemmda (taugakvilli) og taugaverkur
- hraður hjartsláttur, hækkaður blóðþrýstingur, lækkaður blóðþrýstingur
- öndunarerfiðleikar (mæði), hósti, brjóstverkir
- þroti á handleggjum, höndum, fótum, öklum, fótleggjum eða öðrum líkamshlutum
- bólga í æðum (bláæðabólga) og myndun blóðtappa í æðum (segamyndun)
- lyf fer utan æðar (lyf sem á að gefa í bláæð lekur út úr æðinni eða er í ógáti gefið í vefinn sem liggur næst bláæðinni, þar sem það getur valdið alvarlegum skaða).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 notendum)

- sjóntruflanir
- þurr húð, hörundsroði
- taugaskemmdir sem valda truflunum á vöðvasamdrætti (útlægur hreyfitaugakvilli)
- bólga í vélinda, verkur við kyngingu, hálssærindi, sjúkdómar í tannholdi
- þyngdaraukning
- þvagfæravandamál sem geta bent til þess að nýrun starfi ekki nægilega vel
- suð í eyrum (eyrnasuð)
- hækkuð gildi lifrarensíma (kemur fram í blóðprufu)
- heilkenni ónógrar seytingar þvagstemmaþvaka, sem er ástand sem leiðir til lágra gilda natríums í blóði
- æxlisverkur
- svimi
- hjartaáfall, minnkað blóðflæði til hjartavefs
- öndunarerfiðleikar sem geta verið einkenni bráðs andnauðarheilkenniss, sem getur verið alvarlegt og lífshættulegt.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Javlor

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á hettuglasinu og á öskjunni á eftir EXP.

Mjög ólíklegt er að þú þurfir að geyma lyfið sjálf/-ur.

Upplýsingar um geymsluaðstæður eru í kaflanum sem ætlaður er heilbrigðisstarfsfólki.

Óopnuð hettuglós

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þynnt lausn:

Nota skal þynntu lausnina strax.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Javlor inniheldur

- Virka innihaldsefnið er vínflúnín. Hver ml af þykkni inniheldur 25 mg af vínflúníni (sem tvítartrat).
- Eitt 2 ml hettuglas inniheldur 50 mg af vínflúníni (sem tvítartrat).
- Eitt 4 ml hettuglas inniheldur 100 mg af vínflúníni (sem tvítartrat).
- Eitt 10 ml hettuglas inniheldur 250 mg af vínflúníni (sem tvítartrat).
- Hitt innihaldsefnið er vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Javlor og pakkningastærðir

Javlor er tær, litlaus eða ljósgul lausn. Hún er í litlausu glerhettuglasi sem lokað er með gúmmítappa sem hulinn er með álsmelluinnsigli með gulri hettu fyrir 2 ml hettuglas, bleikri hettu fyrir 4 ml hettuglas eða rauðgulri hettu fyrir 10 ml hettuglas af þykkni.

Hver pakkning inniheldur 1 eða 10 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Frakkland

Framleiðandi

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du Béarn

64320 Idron

Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið.

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>

<-----

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki

NOTKUNARLEIÐBEININGAR

Almennar varúðarráðstafanir við undirbúning og lyfjagjöf

Vínflúnin er frumudrepandi krabbameinslyf og eins og við á um önnur hugsanlega hættuleg efni, skal meðhöndla Javlor með varúð. Nota skal viðeigandi starfshætti við meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja. Starfshættir er varða meðhöndlun efnisins krefjast strangrar smitgátar, helst með því að nota þar til gerða öryggisskápa með lóðréttu loftflæði. Eingöngu starfsfólk sem fengið hefur viðeigandi þjálfun í meðhöndlun frumudrepandi lyfja má undirbúa og gefa Javlor innrennslislyf, lausn. Þungað starfsfólk á ekki að meðhöndla Javlor. Mælt er með notkun hanska, hlífðargleraugna og hlífðarfata.

Ef lausnin kemst í snertingu við húð skal þvo hana samstundis vel með sápu og vatni. Ef lausnin kemst í snertingu við slímhúðir skal skola slímhúðirnar vel með vatni.

Blöndun þykkis

Blanda skal Javlor (þykkni), því rúmmáli sem er í samræmi við réttan skammt af vínflúníni, í 100 ml poka af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn. Einnig má nota glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn. Blandaða lausnin skal varin gegn ljósi fram að lyfjagjöf.

Aðferð við lyfjagjöf

Javlor er EINUNGIS til gjafar í bláæð.

Javlor er einungis einnota.

Eftir blöndun Javlor þykkisins, á að gefa lausnina á eftirfarandi hátt:

Finnið aðgengi að bláæð fyrir 500 ml poka af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn, í stóra æð, helst í efri hluta framhandledds eða um miðlægan æðalegg. Forðast skal bláæðar á handarbaki og nálægt liðum.

- Inndæling í bláæð á að hefja með því að gefa helming úr 500 ml poka af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn, þ.e. 250 ml, með frjálsu flæði til að skola æðina.
- Javlor innrennslislausnina á að tengja við hliðarop næst við það op sem 500 ml pokinn er tengdur við, til að þynna enn frekar Javlor meðan á lyfjagjöfinni stendur.
- Javlor innrennslislausnina skal gefa á 20 mínútum.
- Flæðið skal athuga reglulega og gæta skal að því allan tímann að lyfið berist ekki út fyrir æð meðan á innrennsli stendur.
- Eftir að innrennsli lýkur skal dæla inn þeim 250 ml sem eftir eru af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausninni eða glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausninni með flæðishraðanum 300 ml/klst. Til að skola æðina eftir inndælingu Javlor skal ávallt fylgja innrennslinu eftir með því að gefa a.m.k. jafn mikið af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn eða glúkósa 50 mg/ml (5%) innrennslislausn.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um frumudrepandi lyf.

Geymsluskilyrði:

Óopnuð hettuglós:

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Þynnt lausn:

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þynnts lyfs meðan á notkun standur, sbr. eftirfarandi:

- varið gegn ljósi í pólýetýlen eða pólývínýlklóríð innrennslispokum í allt að 6 sólarhringa í kæli ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) og í allt að 24 klukkustundir við $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- óvarið gegn ljósi í pólýetýlen eða pólývínýlklóríð innrennslissetti við $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ í allt að eina klukkustund.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax eftir þynningu. Ef það er ekki notað strax er geymslutími ásamt geymsluskilyrðum fram að notkun á ábyrgð notanda og ætti ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $8\text{ }^{\circ}\text{C}$, nema að blöndun hafi átt sér stað við stýrðar og gildar smitsæfðar aðstæður.