

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Javlor 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml koncentrato yra 25 mg vinflunino (ditartrato pavidalu).

Viename 2 ml flakone yra 50 mg vinflunino (ditartrato pavidalu).

Viename 4 ml flakone yra 100 mg vinflunino (ditartrato pavidalu).

Viename 10 ml flakone yra 250 mg vinflunino (ditartrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus, bespalvis arba blyškiai gelsvas tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Javlor skiriamas progresavusios ar metastazuojančios pereinamojo urotelio karcinomos monoterapijai suaugusiems pacientams, kuriems prieš tai taikytas gydymas platinos preparatais buvo nesėkmingas.

Vinflunino veiksmingumas ir saugumas pacientams, kurių funkcinė būklė ≥ 2 , tirtas nebuvo.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Vinfluniną skiria gydytojas, turintis patirties priešvėžinio chemoterapinio gydymo srityje, gydymas yra vykdomas tik skyriuose, besispecializuojančiuose citotoksinės chemoterapijos srityje.

Prieš kiekvieną gydymo ciklą būtina atlikti bendrą kraujo tyrimą absoliučiam neutrofilų skaičiui, trombocitams ir hemoglobiniui nustatyti, nes neutropenija, trombocitopenija ir anemija yra dažnos vinflunino nepageidaujamos reakcijos.

Dozavimas

Rekomenduojama vinflunino dozė, suleidžiama intravenine infuzija per 20 minučių, yra 320 mg/m² kas 3 savaitės.

WHO/ECOG 1 funkcinės būklės (FB) ar 0 funkcinės būklės ir prieš tai buvusio dubens apšvitinimo atvejais gydymas pradedamas nuo 280 mg/m² dozės. Jei pirmojo gydymo ciklo metu jokio toksinio poveikio kraujui, dėl kurio reiktų gydymą atidėti ar mažinti dozę, nefiksuojama – kitų ciklų dozė didinama iki 320 mg/m² kas 3 savaitės.

Rekomenduojamas kartu taikomas gydymas vaistiniais preparatais

Siekiant išvengti vidurių užkietėjimo, nuo 1 iki 5 arba 7 dienos po kiekvienos vinflunino dozės rekomenduojama vartoti vidurių laisvinamuosius preparatus ir imtis dietos priemonių, įskaitant skysčio vartojimą skysčius per burną (žr. 4.4 skyrių).

Dozės atidėjimas arba nutraukimas dėl toksiškumo:

1 lentelė: dozės atidėjimas vėlesniems ciklams dėl toksiškumo

Toksiškumas	1 dienos vaistų administravimas
Neutropenija ($ANC < 1\,000 /mm^3$) arba trombocitopenija (trombocitai $< 100\,000 /mm^3$)	- Atidėti iki pagerėjimo ($ANC \geq 1\,000/mm^3$ ir trombocitų $\geq 100\,000/mm^3$) ir, jeigu reikia, koreguoti dozę (žr. 2 lentelę) - Nutraukti vartojimą, jeigu per dvi savaites nebuvo pagerėjimo
Organų toksiškumas: vidutinis, sunkus arba grėsmė gyvybei	- Atidėti iki nedidelio toksiškumo, kol visiškai nebus jokio toksiškumo arba iki pradinės būklės ir, jeigu reikia, koreguoti dozę (žr. 2 lentelę) - Nutraukti vartojimą, jeigu per dvi savaites - - nebuvo pagerėjimo
Širdies išemija pacientams, kuriems anksčiau buvo miokardo infarktas arba krūtinės angina	- Nutraukti vartojimą

Dozės koregavimas ryšium su toksiškumu:

2 lentelė: dozės koregavimas ryšium su toksiškumu

Toksiškumas (NCI CTC v 2.0) *	Dozės nustatymas				
	Vinflunino pradinė dozė – 320 mg/m ²			Vinflunino pradinė dozė – 280 mg/m ²	
	Pirmas atvejis	antras iš eilės atvejis	trečias iš eilės atvejis	Pirmas atvejis	Antras iš eilės atvejis
Neutropenijos laipsnis 4 ($ANC < 500/mm^3$) > 7 dienas	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Visiškas gydymo nutraukimas	250 mg/m ²	Visiškas gydymo nutraukimas
Febrilinė Neutropenija ($ANC < 1\,000/mm^3$ ir karščiavimas $\geq 38,5\,^{\circ}C$)					
Mukozito ar obstipacijos laipsnis 2 ≥ 5 dienos ar ≥ 3 , bet kokios trukmės ¹					
Bet koks kitas toksiškumas laipsnis ≥ 3 (sunkus arba grėsmė gyvybei) (išskyrus 3 laipsnio vėmimą ar pykinimą ²)					

* Nacionalinis vėžio institutas, bendrieji toksiškumo kriterijai, 2.0 versija (NCI CTC 2.0 v.)

¹ Pagal NCI CTC 2-o laipsnio obstipacijai reikalingi laisvinamieji preparatai, 3-io laipsnio – tai obstipacija, kurią reikia pašalinti rankiniu būdu arba naudojant klizmą, 4-o laipsnio obstipacija apibrėžiama kaip obstrukcija arba toksinis gaubtinės žarnos išsiplėtimas. 2-o laipsnio mukozitas yra vidutinio sunkumo, 3-io laipsnio – sunkus, o 4-o laipsnio – keliantis grėsmę gyvybei.

² Pagal NCI CTC 3-io laipsnio pykinimas apibrėžiamas kaip jokio reikšmingo maisto ar skysčių vartojimo, reikia lašinti skysčius į veną. 3-io laipsnio vėmimas – tai kai vemama ≥ 6 kartus per 24 valandas iki gydymo arba reikia lašinti skysčius į veną.

Ypatingos populiacijos

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Buvo atliktas I fazės farmakokinetikos ir tolerancijos tyrimas pacientams, kurių pakitusi kepenų funkcija (žr. 5.2 skyrių). Šiems pacientams vinflunino farmakokinetika nepakito, tačiau vadovaujantis kepenų rodiklių pakitimais po vinflunino paskyrimo (gama glutamiltransferazės (GGT), transaminazių, bilirubino), teikiamos tokios rekomendacijos dėl dozės:

- Dozės koreguoti nereikia pacientams:
 - kurių protrombino laikas $> 70\%$ NV (normalios vertės) ir kurie atitinka bent vieną iš šių kriterijų: [VNR (viršutinė normos riba) $<$ bilirubinas $\leq 1,5 \times \text{VNR}$ ir (arba) $1,5 \times \text{VNR} <$ transaminazės $\leq 2,5 \times \text{VNR}$ ir (arba) $\text{VNR} < \text{GGT} \leq 5 \times \text{VNR}$];
 - kurių transaminazės $\leq 2,5 \times \text{VNR}$ ($< 5 \times \text{VNR}$, tik kai yra metastazės kepenyse).
- Rekomenduojama vinflunino dozė yra 250 mg/m^2 , leidžiama vieną kartą kas 3 savaitės pacientams, kuriems yra lengvas kepenų pažeidimas (A laipsnio pagal *Child-Pugh*) arba pacientams, kurių protrombino laikas $\geq 60\%$ NV ir $1,5 \times \text{VNR} <$ bilirubinas $\leq 3 \times \text{VNR}$ ir kurie atitinka bent vieną iš šių kriterijų: [transaminazės $> \text{VNR}$ ir (arba) $\text{GGT} > 5 \times \text{VNR}$].
- Rekomenduojama vinflunino dozė yra 200 mg/m^2 , leidžiama vieną kartą kas 3 savaitės pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų pažeidimas (B laipsnio pagal *Child-Pugh*) arba pacientams, kurių protrombino laikas $\geq 50\%$ NV ir bilirubinas $> 3 \times \text{VNR}$ ir transaminazės $> \text{VNR}$ ir $\text{GGT} > \text{VNR}$.

Vinfluninas nebuvo vertintas nei pacientams, kuriems yra sunkus kepenų pažeidimas (C laipsnio pagal *Child-Pugh*), nei pacientams, kurių protrombino laikas $< 50\%$ NV arba bilirubino kiekis $> 5 \times \text{VNR}$, arba kai atskirų transaminazių aktyvumas yra $> 2,5 \times \text{VNR}$ ($\geq 5 \times \text{VNR}$, tik kai yra metastazės kepenyse) arba kai $\text{GGT} > 15 \times \text{VNR}$.

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientai, kurių kreatinino klirensas $> 60 \text{ ml/min}$, dalyvavo klinikiniuose tyrimuose ir buvo gydyti rekomenduojama doze.

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($40 \text{ ml/min} \leq \text{kreatinino klirensas} \leq 60 \text{ ml/min}$), rekomenduojama dozė yra 280 mg/m^2 vieną kartą kas 3 savaitės.

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($20 \text{ ml/min} \leq \text{kreatinino klirensas} < 40 \text{ ml/min}$) rekomenduojama dozė yra 250 mg/m^2 kas 3 savaitės. (žr. 5.2 skyrių).

Tolimesniuose cikluose dozę reikia koreguoti pasireiškus toksiškumui, kaip nurodyta toliau 3 lentelėje.

Senyvi pacientai (≥ 75 metų amžiaus)

Jaunesniems nei 75 metų pacientams su amžiumi susijusios dozės modifikacijos nereikalingos (žr. 5.2 skyrių).

Bent 75 metų amžiaus sulaukusiems pacientams rekomenduojamos tokios dozės:

- bent 75 metų amžiaus sulaukusiems, bet jaunesniems kaip 80 metų amžiaus pacientams skiriama vinflunino dozė yra 280 mg/m^2 kas 3 savaitės.
- 80 metų amžiaus ir vyresniems pacientams skiriama vinflunino dozė yra 250 mg/m^2 kas 3 savaitės.

Paskesnių ciklų metu, jei atsiranda toksinis poveikis, dozė turi būti koreguojama taip, kaip nurodyta 3 lentelėje žemiau.

3 lentelė. Dozės koregavimas dėl toksinio poveikio pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, arba senyviems pacientams

Toksinis poveikis (NCI CTC v 2.0)*	Dozės koregavimas			
	Vinflunino pradinė 280 mg/m ² dozė		Vinflunino pradinė 250 mg/m ² dozė	
	Pirmas atvejis	2 atvejis iš eilės	Pirmas atvejis	2 atvejis iš eilės
4 laipsnio neutropenija (Absoliutus neutrofilų kiekis < 500/mm ³) > 7 dienos	250 mg/m ²	Visiškas gydymo nutraukimas	225 mg/m ²	Visiškas gydymo nutraukimas
Febrilinė neutropenija (Absoliutus neutrofilų kiekis < 1 000/mm ³ ir karščiavimas ≥ 38,5 °C)				
2 laipsnio mukozitas ar obstipacija ≥ 5 dienos ar ≥ 3 laipsnio mukozitas ar obstipaciją bet kokios trukmės ¹				
Bet koks kitas ≥ 3 laipsnio toksiškumas (sunkus arba keliantis grėsmę gyvybei) (išskyrus 3 laipsnio vėmimą ar pykinimą ²)				

*Nacionalinis vėžio institutas, bendrieji toksiškumo kriterijai, 2.0 versija (NCI CTC 2.0 v.)

¹ Pagal NCI CTC 2-o laipsnio obstipacijai reikalingi laisvinamieji preparatai, 3-io laipsnio – tai obstipacija, kurią reikia pašalinti rankiniu būdu arba naudojant klizmą, 4-o laipsnio obstipacija apibrėžiama kaip obstrukcija arba toksinis gaubtinės žarnos išsiplėtimas. 2-o laipsnio mukozitas yra vidutinio sunkumo, 3-io laipsnio – sunkus, o 4-o laipsnio – keliantis grėsmę gyvybei.

² Pagal NCI CTC 3-io laipsnio pykinimas apibrėžiamas kaip jokio reikšmingo maisto ar skysčių vartojimo, reikia lašinti skysčius į veną. 3-io laipsnio vėmimas – tai kai vemama ≥ 6 kartus per 24 valandas iki gydymo arba reikia lašinti skysčius į veną.

Vaikų populiacija

Aktualių indikacijų Javlor vartojimui vaikų populiacijoje nėra.

Vartojimo metodas

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Prieš skyrimą Javlor reikia praskiesti. Javlor yra tik vienkartiniam vartojimui.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Javlor TURI BŪTI leidžiamas tik į veną.

Javlor reikia skirti 20 min trukmės intravenine infuzija, bet jokia būdu NE greitos injekcijos į veną būdu.

Vinfluniną galima suleisti arba per periferinę veninę prieigą arba per centrinį kateterį. Infuzuojamas į periferinę veną vinfluninas gali dirginti veną (žr. skyrių 4.4). Jei venos smulkios ar sklerozuotos, jei yra limfoedema arba neseniai punktuota ta pati vena – gali prireikti pasinaudoti centriniu kateteriu. Kad išvengtų vaistinio preparato patekimo šalia kraujagyslės, reikia įsitikinti, kad adata yra įstatyta tinkamai ir tik tada pradėti infuziją.

Po praskiesto Javlor suleidimo, veną visada būtina praplauti bent jau tokio paties tūrio infuziniu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu arba infuziniu gliukozės 50 mg/ml (5%) tirpalu.

Dėl išsamesnių vartojimo instrukcijų žr. 6.6 skyrių.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba kitiems vinca alkaloidams.

Neseniai (per pastarąsias dvi savaites) persirgta arba tebesitęsianti sunki infekcija.

Absoliutus neutrofilų kiekis (ANK) $< 1\,500/\text{mm}^3$ prieš vartojimą, jeigu vartojama pirmą kartą,,
pradinis ANK $< 1\,000/\text{mm}^3$ prieš vėlesnius vartojimus (žr. 4.4 skyrių).

Trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$ (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toksinis poveikis kraujodarai

Neutropenija, leukopenija, anemija ir trombocitopenija yra dažnos vinflunino nepageidaujamos reakcijos. Prieš kiekvieną vinflunino infuziją būtina nustatyti absoliutų neutrofilų kiekį, trombocitų ir hemoglobino vertes atliekant bendrą kraujo tyrimą (žr. 4.3 skyrių).

Gydymą vinfluvinu negalima pradėti asmenims, kurių pradinis ANK $< 1\,500/\text{mm}^3$ arba trombocitų kiekis $< 100\,000/\text{mm}^3$. Tęsti vartoti vinfluviną negalima asmenims, kurių pradinis ANK $< 1\,000/\text{mm}^3$ arba trombocitų kiekis $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Rekomenduojamą dozę reikia sumažinti pacientams, kuriems pasireiškia toksinis poveikis kraujodarai (žr. 4.2 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai

3-io arba didesnio laipsnio obstipacija ištiko 15,3 % gydytų pacientų. Pagal NCI CTC 3-io laipsnio obstipacija – tai obstipacija, kurią reikia pašalinti rankiniu būdu arba naudojant klizmą, 4-o laipsnio – obstrukcija arba toksinis gaubtinės žarnos išsiplėtimas. Vidurių užkietėjimas yra grįžtamas ir jam galima užkirsti kelią specialiomis mitybos priemonėmis, pvz., gausus skysčių gėrimas, skaidulų ir vidurius laisvinančių vaistinių preparatų, pavyzdžiui, stimuliuojančių laisvinamųjų preparatų ir išmatas minkštinančių vaistinių preparatų, vartojimas nuo pirmos iki 5 - 7 gydymo dienos. Pacientus, kuriems yra didelė vidurių užkietėjimo rizika (kartu taikomas gydymas opiatais, pilvaplėvės karcinomos, pilvo sąaugos, didelės pilvo operacijos praeityje) 1–7 gydymo dienomis reikia gydyti osmosiniu vidurių laisvinamuoju preparatu. Jį reikia skirti kartą per parą, ryte prieš pusryčius. Jei 2 laipsnio vidurių užkietėjimas, kuriam reikalingi laisvinamieji vaistai, tęsiasi 5 dienas arba ilgiau, arba atsiranda bet kokios trukmės 3 laipsnio vidurių užkietėjimas, vinflunino dozę reikia koreguoti (žr. 4.2 skyrių).

Pasireiškus didesniam nei 3 laipsnio virškinimo trakto toksiškumui (išskyrus vėmimą ir pykinimą) arba mukozitui (2 laipsnio 5 dienas arba ilgiau, arba 3 laipsnio, kurio trukmė bet kokia), dozę reikia koreguoti. 2 laipsnio toksiškumas apibūdinamas kaip „vidutinio sunkumo“, 3 laipsnio – „sunkus“, o 4 laipsnio – „keliantis grėsmę gyvybei“ (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje).

Širdies sutrikimai

Paskyrus vinfluniną, keletu atvejų buvo stebėtas QT intervalo pailgėjimas. Šis poveikis gali įtakoti padidėjusią skilvelinių aritmijų riziką, nors vartojant vinfluniną nebuvo stebėta skilvelinių aritmijų. Vis dėlto, Javlor reikėtų naudoti atsargiai pacientams, kuriems yra didesnė aritmijos atsiradimo rizika (pvz., lėtinis širdies nepakankamumas, nustatytas QT intervalo pailgėjimas, hipokalemija) (žr. 4.8 skyrių). Nerekomenduojama kartu vartoti dviejų QT/QTc intervalą ilginančių vaistinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant vinfluniną pacientams, kuriems yra buvęs miokardo infarktas/išemija ar krūtinės angina, rekomenduojama laikytis ypatingo atsargumo (žr. 4.8 skyrių). Gali būti širdies išemijos reiškinių, ypač pacientams, kurie serga širdies liga. Todėl pacientai, kuriems skiriamas Javlor, turi būti gydytojo atidžiai stebimi dėl galimų širdies reiškinių. Pacientus sirgusius širdies ligomis reikia gydyti atsargiai ir reguliariai atidžiai įvertinti gydymo naudos ir rizikos santykį. Turi būti apsvarstytas gydymo Javlor nutraukimas pacientams, kuriems išsivystė širdies išemija.

Užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas (PRES)

Pavartojus vinflunino nustatyta PRES atvejų.

Būdingi klinikiniai simptomai (įvairaus laipsnio): neurologiniai (galvos skausmas, sumišimas, priepuolis, regos sutrikimai), sisteminiai (hipertenzija) ir virškinamojo trakto (pykinimas, vėmimas). Radiologiniai požymiai yra baltosios medžiagos nenormalumai užpakalinėje smegenų dalyje.

Pacientų, kuriems pasireiškė PRES simptomai, kraujo spaudimas turi būti kontroliuojamas. Norint patvirtinti diagnozę, rekomenduojama atlikti smegenų vizualizavimą.

Nutraukus gydymą klinikiniai ir radiologiniai požymiai paprastai greitai išnyksta be pasekmių.

Turi būti apsvaistytas gydymo vinfluninu pacientams, kuriems išsivysto neurologiniai PRES požymiai (žr. 4.8 skyrių).

Hiponatremija

Vartojant vinfluniną buvo nustatyta sunki hiponatremija, įskaitant atvejus dėl antidiurezinio hormono sutrikusios sekrecijos sindromo (ADHSS) (žr. 4.8 skyrių). Todėl vartojant vinfluniną reikia reguliariai tikrinti natrio kiekį serume.

Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra kepenų sutrikimas, rekomenduojamą dozę reikia mažinti (žr. 4.2 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojamą dozę reikia mažinti (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai (≥ 75 metų)

75 metų amžiaus ir vyresniems pacientams rekomenduojama dozė turi būti sumažinta (žr. 4.2 skyrių).

Sąveika

Reikia vengti kartu su vinfluninu vartoti stiprius CYP3A4 inhibitorius ar induktorius. (žr. 4.5 skyrių).

Vartojimas

Javlor leidimas į poveratinklinę ertmę gali sukelti mirtį.

Infuzuotas į periferinę veną, vinfluninas gali sukelti 1 laipsnio (22 % pacientų, 141 % ciklų), 2 laipsnio (11,0 % pacientų, 6,8 % ciklų) arba 3 laipsnio (0,8 % pacientų, 0,2 % ciklų) venos dirginimą. Visi atvejai savaime greitai praėjo, nenutraukus gydymo. Reikia laikytis vartojimo instrukcijų, kaip aprašyta 6.6 skyriuje.

Kontracepcija

Vaisingo amžiaus vyrai ir moterys privalo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir, atitinkamai, dar keturis ir septynis mėnesius po paskutinės vinflunino infuzijos (žr. 4.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

In vitro tyrimai įrodė, kad vinfluninas neindukuoja CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4 aktyvumo ir neslopina CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP3A4.

Tyrimuose *in vitro* įrodyta, kad vinfluninas yra Pgp substratas, kaip ir kiti žiemės (*Vinca*) alkaloidai, tačiau jo afinitetas yra mažesnis. Todėl nepanašu, kad būtų kliniškai reikšminga sąveikos rizika.

Farmakokinetinės sąveikos nepastebėta, kai pacientus gydė vinfluninu kartu su cisplatina, karboplatina, kapecitabinu ar gemcitabinu.

Farmakokinetinės sąveikos nepastebėta, kai pacientai vinfluniną vartojo kartu su doksorubicinu. Tačiau šis derinys buvo susijęs su itin didele toksinio poveikio kraujodarai rizika.

I fazės tyrimas vertino ketokonazolio (stipraus CYP3A4 inhibitoriaus) įtaką vinflunino farmakokinetikai. Nustatyta, kad kartu vartojant ketokonazolo (geriant po 400 mg vieną kartą per parą, 8 dienas), vinflunino ir jo metabolito 4-Odeacetilvinflunino (DVFL) kiekis kraujyje padidėjo atitinkamai 30 % ir 50 %.

Todėl stiprių CYP3A4 inhibitorių (ritonaviro, ketokonazolo, itraconazolo ir greipfrutų sulčių) arba induktorių (rifampicino bei jonažolės (*Hypericum perforatum*)) kartu su vinfluninu vartoti turi būti vengiama, nes jie gali didinti arba sumažinti vinflunino ir DVFL koncentraciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Reikia vengti vartoti vinfluniną su kitais QT/QTc intervalą ilginančiais vaistiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių).

Buvo pastebėta vinflunino farmakokinetinė sąveika su pegyliuotu/liposominiu doksorubicinu, sukėlusį akivaizdų 15–30 % vinflunino ekspozicijos padidėjimą ir akivaizdų doksorubicino AUC sumažėjimą 2–3 kartus, o metabolito (doksorubicinolo) koncentracija nebuvo paveikta. Tyrimo *in vitro* duomenimis, tokie pokyčiai gali būti susiję su vinflunino adsorbcija į liposomas ir pakitusį abiejų junginių pasiskirstymą kraujyje.. Todėl vartojant tokius derinius reikia laikytis atsargumo.

In vitro tyrimas įrodė galimą vinflunino sąveiką (nežymų vinflunino apykaitos slopinimą) su paklitakseliu ir docetakseliu (CYP3 substratais). Vinflunino vartojimo kartu su minėtais vaistiniais preparatais specifinių klinikinių tyrimų kol kas neatlikta.

Kartu skiriant opiatų gali padidėti vidurių užkietėjimo rizika.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Dėl galimo genotoksinio vinflunino poveikio (žr. 5.3 skyrių) tiek vyrai, tiek moterys turi taikyti patikimas ir veiksmingas kontraceptines priemones gydymo metu ir dar keturis mėnesius po gydymo nutraukimo (vyrai) ir septynis mėnesius po gydymo nutraukimo (moterys).

Nėštumas

Duomenų apie vinflunino vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė embriotoksiškumą ir teratogeniškumą (žr. 5.3 skyrių). Remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis ir farmakologiniu vaistinio preparato veikimu, yra galima rizika embriono ir vaisiaus apsigimimų rizika. Todėl vinflunino nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jei pastojama gydymo metu, pacientei turi būti pranešta apie grėsmę jos būsimam kūdikiui ir ji turi būti atidžiai stebima. Turi būti apsvaistyta genetinės konsultacijos galimybė. Genetinė konsultacija rekomenduojama ir tiems pacientams, kurie po gydymo planuoja turėti vaikų.

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 7 mėnesius po gydymo.

Žindymas

Nežinoma, ar vinfluninas ir jo metabolitai patenka į moters pieną. Dėl galimo labai kenksmingo poveikio kūdikiams, gydomoms vinfluninu moterims maitinti krūtimi draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Prieš pradėdant gydymą reikia pagalvoti apie spermą užšaldymą ateičiai, nes vinflunino gydymas gali sukelti negrįžtamą nevaisingumą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta, tačiau pranešta apie vartojant Javlor pasireiškusius šiuos nepageidaujamus reiškinius: nuovargį, svaigulį, svaigimą (*vertigo*), regėjimo sutrikimą ir alpimą (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų nepasitarus su sveikatos priežiūros specialistu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dvejuose II fazės ir viename III fazės klinikiniuose tyrimuose pacientams, sergantiems pereinamojo urotelio karcinoma (450 pacientų gydytų vinfluninu), buvo nustatytos tokios dažniausiai pasitaikančios nepageidaujamos reakcijos: hematologiniai sutrikimai, dažniausiai neutropenija ir anemija; virškinimo trakto sutrikimai, dažniausiai vidurių užkietėjimas, apetito nebuvimas, pykinimas, stomatitas/mukozitas, vėmimas, pilvo skausmai ir viduriavimas; ir bendrieji sutrikimai, pvz., astenija/nuovargis.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Žemiau nurodytos nepageidaujamos reakcijos yra išdėstytos pagal organų sistemų klases, dažnį ir sunkumo laipsnį (NCI CTC versija 2.0). Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

4 lentelė: vinfluninu gydytiems pacientams, sergantiems pereinamojo urotelio karcinoma, pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos	Žemiausias NCI laipsnis pacientui (%)	
			Visi laipsniai	3–4 laipsnis
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Neutropeninė infekcija	2,4	2,4
		Infekcijos (virusinė, bakterinė, grybelinė)	7,6	3,6
	Nedažnas	Neutropeninis sepsis	0,2	0,2
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai	Nedažnas	Skausmas auglio vietoje	0,2	0,2
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Neutropenija	79,6	54,6
		Leukopenija	84,5	45,2
		Anemija	92,8	17,3
		Trombocitopenija	53,5	4,9
	Dažnas	Febrilinė neutropenija	6,7	6,7
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Padidėjęs jautrumas	1,3	0,2
Endokrininiai sutrikimai	Nedažnas	Antidiurezinio hormono sutrikusios sekrecijos sindromas (ADHSS) ^a	0,4 ^b	0,4 ^b
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Hiponatremija	39,8	11,7
		Sumažėjęs apetitas	34,2	2,7
	Dažnas	Dehidracija	4,4	2,0
Psichikos sutrikimai	Dažnas	Nemiga	5,1	0,2
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Periferinė sensorinė neuropatija	11,3	0,9
	Dažnas	Alpimai	1,1	1,1
		Galvos skausmas	6,2	0,7
		Svaigulys	5,3	0,4
		Neuralgija	4,4	0,4
		Skonio sutrikimas	3,3	0
		Neuropatija	1,3	0
	Nedažnas	Periferinė motorinė neuropatija	0,4	0
	Retas	Užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas ^a	0,03 ^b	0,03 ^b
Akių sutrikimai	Nedažnas	Regos sutrikimas	0,4	0

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos	Žemiausias NCI laipsnis pacientui (%)	
			Visi laipsniai	3–4 laipsnis
Ausų ir labirintų sutrikimai	Dažnas	Ausies skausmas	1,1	0
	Nedažnas	Vertigo	0,9	0,4
		Ūžimas ausyse	0,9	0
Širdies sutrikimai	Dažnas	Tachikardija	1,8	0,2
	Nedažnas	Miokardo išemija	0,7	0,7
		Miokardo infarktas	0,2	0,2
Kraujagyslių susirgimai	Dažnas	Hipertenzija	3,1	1,6
		Venų trombozė ^c	3,6	0,4
		Flebitas	2,4	0
		Hipotenzija	1,1	0,2
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Dusulys	4,2	0,4
		Kosulys	2,2	0
	Nedažnas	Ūmus respiracinis distreso sindromas	0,2	0,2
		Ryklės–gerklų skausmas	0,9	0
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Vidurių užkietėjimas	54,9	15,1
		Pilvo skausmas	21,6	4,7
		Vėmimas	27,3	2,9
		Pykinimas	40,9	2,9
		Stomatitas	27,1	2,7
		Viduriavimas	12,9	0,9
		Žarnų nepraeinamumas	2,7	2,2
	Dažnas	Rijimo sutrikimai	2,0	0,4
		Skrustų sutrikimai	4,0	0,2
		Dispepsija	5,1	0,2
		Skausmas ryjant	0,4	0,2
	Nedažnas	Skrandžio sutrikimai	0,8	0
		Ezofagitas	0,4	0,2
		Dantenų sutrikimai	0,7	0
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Labai dažnas	Išplikimas	28,9	nebūna
	Dažnas	Bėrimas	1,8	0
		Dilgėlinė	1,1	0
		Niežulys	1,1	0
		Padidėjęs prakaitavimas	1,1	0
	Nedažnas	Odos sausumas	0,9	0
		Eritema	0,4	0
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Raumenų skausmas	16,7	3,1
	Dažnas	Raumenų silpnumas	1,8	0,7
		Sąnarių skausmas	7,1	0,4
		Nugaros skausmas	4,9	0,4
		Žandikaulio skausmas	5,6	0
		Galūnių skausmas	2,4	0
		Kaulų skausmas	2,9	0
		Skeleto ir raumenų skausmas	2,7	0,2
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Inkstų nepakankamumas	0,2	0,2
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Astenija/nuovargis	55,3	15,8
		Reakcija injekcijos vietoje	26,4	0,4
		Karščiavimas	11,7	0,4
	Dažnas	Krūtinės skausmas	4,7	0,9

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujamos reakcijos	Žemiausias NCI laipsnis pacientui (%)	
			Visi laipsniai	3–4 laipsnis
		Šaltkrėtis	2,2	0,2
		Skausmas	3,1	0,2
		Edema	1,1	0
	Nedažnas	Vaistinio preparato patekimas į audinius šalia kraujagyslės infuzijos metu	0,7	0
Tyrimai	Labai dažnas	Sumažėjęs svoris	24,0	0,4
	Nedažnas	Padidėjęs transaminazių aktyvumas	0,4	0
		Padidėjęs svoris	0,2	0

^a Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos po vaistinio preparato patekimo į rinką

^b dažnis apskaičiuotas ne TCCU klinikinio tyrimo pagrindu

^c apima: flebitą (2,4 %), giliųjų venų trombozę (0,4 %), paviršinį flebitą (0,2 %), tromboflebitą (0,2 %) ir paviršinį tromboflebitą (0,2 %)

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios esant visoms indikacijoms

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios pacientams su pereinamojo urotelio karcinoma ir pacientams, sergantiems kitomis ligomis (ne su šia indikacija), ir potencialiai sunkios ar nepageidaujamos reakcijos, kurios yra būdingos visai žiemes alkaloidų klasei, aprašytos žemiau.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

3/4 laipsnio neutropenija buvo stebėta 43,8 % pacientų. Sunki anemija ir trombocitopenija buvo retesnės (atitinkamai 8,8 ir 3,1 %). Febrilinė neutropenija, apibūdinama kaip ANK < 1000/mm³ ir nežinomos kilmės karščiavimas ≥ 38,5 °C be kliniškai ar mikrobiologiškai įrodytos infekcijos (NCI CTC versija 2.0), pasireiškė 5,2 % pacientų. Infekcija su 3/4 laipsnio neutropenija buvo stebėta 2,8 % pacientų.

Iš viso 8 pacientai (0,6 % visų gydytų) mirė nuo infekcinių komplikacijų neutropenijos metu.

Virškinimo trakto sutrikimai

Vidurių užkietėjimas yra žiemes alkaloidų klasei būdingas efektas: 11,8 % pacientų patyrė sunkų vidurių užkietėjimą vinflunino gydymo metu. 3/4 laipsnio žarnų nepraeinamumas, pasireiškęs 1,9 % pacientų buvo grįžtamas pritaikius medicinines slaugos priemones. Vidurių užkietėjimą pavyko suvaldyti medicininių slaugos priemonėmis (žr. 4.4 skyrių).

Nervų sistemos sutrikimai

Periferinė sensorinė neuropatija yra žiemes alkaloidų klasei būdingas efektas: 3 laipsnio neuropatija buvo diagnozuota 0,6 % pacientų. Visi sutrikimai baigėsi tyrimo metu.

Pranešta apie retus užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai

Širdies sutrikimai yra žiemes alkaloidų klasei būdingas efektas. 0,5 % pacientų patyrė miokardo infarktą arba išemiją. Dauguma šių pacientų jau prieš tai sirgo širdies ir kraujagyslių ligomis arba turėjo rizikos veiksnių. Vienas pacientas mirė nuo miokardo infarkto, kitas – dėl širdies–plaučių ūmaus nepakankamumo.

Pastebėti keli QT intervalo pailgėjimo atvejai po vinflunido pavartojimo.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

3,2 % pacientų patyrė dusulį, tačiau jis retai buvo sunkus (3/4 laipsnio: 1,2 %).

Vieną vinfluninu gydytą pacientą ištiko bronchų spazmas, tačiau tai buvo ne gydymo pagal indikacijas atvejis.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pagrindinis vinflunino perdozavimo sukeltas toksinis poveikis yra kaulų čiulpų slopinimas su sunkios infekcijos rizika.

Priešnuodžio vinflunino perdozavimui nėra žinoma. Perdozavęs pacientas turi būti laikomas specializuotame skyriuje, kur jo gyvybinės funkcijos būtų atidžiai stebimos. Be to, reikia taikyti ir kitas reikiamas priemones, pvz., kraujo perpylimus, antibiotikų ir augimo faktorių vartojimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: antinavikiniai preparatai žiemės alkaloidai ir jų analogai, ATC kodas: L01CA05

Veikimo mechanizmas

Vinfluninas jungiasi prie tubulino tose pačiose arba beveik tose pačiose kaip ir žiemė vietose ir slopina tubulino polimerizavimąsi į mikrotubules, kas įtakoja tubulių reorganizacinį judėjimą, nutraukia mikrotubulės augimą, sustabdo ląsteles mitozės stadijoje ir sukelia ląstelių žuvimą apoptozės būdu. Vinfluninas pasižymi plačiomis priešvėžinėmis savybėmis *in vivo*, plataus spektro žmogaus vėžio pelių modeliuose, pasireiškiančiomis išgyvenamumo ilgėjimu ir naviko augimo slopinimu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Vienas III ir du II fazės tyrimai patvirtino Javlor tinkamumą progresavusios ar metastazuojančios pereinamojo urotelio karcinomos gydymui, kaip antro pasirinkimo vaistinio preparato, po to, kai gydymas platinos preparatais buvo nesėkmingas.

Dviejuose, daugiacentriuose, atviruose, vienos atšakos II fazės klinikiniuose tyrimuose buvo ištirti 202 vinfluninu gydyti pacientai.

III fazės, daugiacentriame, atvirame, kontroliuojamame klinikiniame tyrime atsitiktinių imčių būdu buvo tirti 253 pacientai, kurie buvo gydomi vinfluninu+ GPS (geriausia palaikomoji slauga) ir 117 pacientų, kurie gavo tik GPS. Gydytų pacientų išgyvenamumo mediana buvo 6,9 mėnesio (vinfluninas + BSC) palyginus su 4,6 mėnesio (BSC), tačiau skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. Rizikos santykis 0,88 (95 % PI 0,69; 1,12). Vis dėlto, statistiškai reikšmingas skirtumas buvo nustatytas lyginant ligonių išgyvenamumą be tumor progresijos. Jo mediana buvo 3 mėnesiai skiriant vinfluniną +BSC ir 1,5 mėnesio, skiriant tik BSC ($p=0,0012$).

Be to, prieš anksto tiksliai apibrėžta multivariantinė analizė, atlikta ITT populiacijoje, rodo, kad vinfluninas sukėlė statistiškai reikšmingą gydomąjį poveikį bendram išgyvenamumui ($p=0,036$), kai buvo vertinami prognostiniai veiksniai (PS [funkcinė būklė], vidaus organų pažeidimas, šarminė fosfatazė, hemoglobinas, pilvo organų apšvitinimas); rizikos santykis 0,77 (95 % PI 0,61; 0,98). Bendras išgyvenamumas statistiškai reikšmingai skyrėsi ($p=0,040$), vertinant gydymui tinkamoje populiacijoje (t. y. atmetus 13 gydymui netikusių pacientų su rimtais gydymo protokolo pažeidimais gydymo pradžioje); rizikos santykis 0,78 (95 % PI 0,61; 0,99). Tai buvo tinkamiausia populiacija veiksmingumui vertinti, nes ji geriausiai atspindi populiaciją, kurioje vaistinis preparatas bus naudojamas.

Veiksmingumas buvo įrodytas tiek pacientams prieš tai gydytiems cisplatina, tiek negydytiems. Gydyti tinkamoje populiacijoje, tiriant bendrą išgyvenamumą (angl. santrumpa – OS) pacientų pogrupiuose, kur buvo vartota cisplatina ir kur nebuvo, lyginant su BSC gavusiais pacientais, buvo nustatyti tokie rizikos santykiai: (95 % PI) = [0,64 (0,40–1,03); p=0,0821] pacientams negydytiems cisplatina ir (95 % CI) = [0,80 (0,60–1,06); p=0,1263] pacientams, gydytiems cisplatina. Vertinant OS pagal prognostinius žymenis pacientų pogrupiuose pagal cisplatinos vartojimą, rizikos santykis buvo atitinkamai (95 % CI) = [0,53 (0,32–0,88); p=0,0143] ir (95 % CI) = [0,70 (0,53–0,94); p=0,0174]. Vertinant išgyvenamumą be tumor progresijos pogrupiuose, kuriose taikytas gydymas cisplatina arba ne (lyginant su BSC gydymu), rizikos santykis buvo (95 % CI) = [0,55 (0,34–0,89); p=0,0129] negydytiems cisplatina pacientams ir (95 % CI) = [0,64 (0,48–0,85); p=0,0040] gydytiems. Išgyvenamumą be tumor progresijos koregavus pagal prognostinius žymenis tose pačiose subgrupėse buvo gauti tokie rizikos santykiai (95 % CI) = [0,51(0,31–0,86); p=0,0111] ir (95 % CI) = [0,63(0,48–0,84); p=0,0016] atitinkamai.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atsisakė išipareigojimo pateikti Javlor tyrimų, atliktų su visais vaikų populiacijos pogrupiais, rezultatus, gautus gydant šlapimtakių ir šlapimo pūslės karcinomą bei krūties karcinomą (informacijos apie naudojimą vaikams žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vinflunino farmakokinetika skiriamų dozių intervale (nuo 30 mg/m² iki 400 mg/m²) vėžiu sergantiems pacientams yra tiesinė.

Kraujo ekspozicija vinfluninu (AUC) patikimai koreliavo su leukopenijos ir neutropenijos sunkumu bei nuovargiu.

Pasiskirstymas

Vinfluninas vidutiniškai jungiasi prie žmogaus plazmos baltymų (67,2±1,1 %) ir santykis tarp koncentracijos plazmoje ir visame kraujyje būna 0,80±0,12. Daugiausiai jo prijungia didelio tankio lipoproteinai ir serumo albuminas, ir jie nėra prisotinami vėžio pacientų gydymui vartojamų dozių intervale. Prisijungimas prie alfa-1-rūgščiojo glikoproteino ir trombocitų yra nežymus (< 5 %).

Didelis galutinis pasiskirstymo tūris (2422±676 litrų (apie 35 l/kg)) liudija apie intensyvų pasiskirstymą audiniuose.

Biotransformacija

Visi nustatyti metabolitai yra formuojami CYP3A4 izoenzimo, išskyrus 4-O-deacetylvinfluniną (DVFL), vienintelį veiklų metabolitą ir svarbiausią metabolitą kraujyje, kurį formuoja keletas esterazių.

Eliminacija

Vinfluninas yra šalinamas daugiaeksponentinio koncentracijos mažėjimo būdu, galutinis pusinis eliminacijos laikas (t_{1/2}) yra beveik 40 valandų. DVFL formuojamas ir šalinamas lėčiau, nei vinfluninas (t_{1/2} maždaug 120 val).

Vinfluninas ir jo metabolitai ekskretuojami su išmatomis (2/3) ir šlapimu (1/3).

Populiacijos farmakokinetikos tyrimuose (372 pacientai, 656 farmakokinetiniai profiliai), bendras kraujo klirensas buvo 40 l/val. Jo svyravimai tarp individų ir tam pačiam individui buvo žemas (atitinkamai 25 % ir 8 %, išreikšti kaip variacijos koeficientas).

Ypatingos populiacijose

Sutrikusi kepenų funkcija

25 pacientams su skirtingo sunkumo kepenų pažeidimu vinflunino ir DVFL farmakokinetikos skirtumų, lyginant su normalios kepenų funkcijos pacientais, nerasta. Tą patį įrodė ir populiacijos farmakinetikos analizė (koreliacijos nebuvimas tarp vinflunino klirenso ir kepenų funkcijos pažeidimo rodiklių). Vis dėlto pacientams su kepenų pažeidimu dozę reiktų koreguoti (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

I fazės farmakokinetinis tyrimas buvo atliktas 2 pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, grupėse. Pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal apskaičiuotą kreatinino klirensą (CrCl): 1 grupė (n=13) pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai ($40 \text{ ml/min} \leq \text{kreatinino klirensas} \leq 60 \text{ ml/min}$) ir 2 grupė (n=20) pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi labai ($20 \text{ ml/min} \leq \text{kreatinino klirensas} < 40 \text{ ml/min}$). Šio tyrimo farmakokinetiniai rezultatai rodo vinflunino klirensą mažėjimą, kai yra sumažėjęs kreatinino klirensas. Tą patį patvirtino ir populiacijos farmakokinetikos analizė (56 pacientų, kurių kreatinino klirensas nuo 20 ml/min iki 60 ml/min), kas rodo, kad vinflunino klirensui daro įtaką kreatinino klirenso reikšmė (Cockcroft ir Gault formulė). Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama koreguoti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Senyvi pacientai (≥ 75 metų)

Buvo atliktas I fazės farmakokinetikos tyrimas senyviems pacientams (n=46). Vinflunino dozės buvo pakoreguotos pagal 3 amžiaus grupes, kaip nurodyta žemiau:

Amžius (metai)	Pacientų skaičius	Vinfluninas (mg/m^2)
[70–75 [	17	320
[75–80 [	15	280
≥ 80	14	250

Vinflunino klirensas ≥ 80 metų amžiaus pacientams buvo smarkiai mažesnis, palyginus su kontroline jaunesnių, < 70 metų amžiaus pacientų grupe.

Vinflunino farmakokinetika nebuvo modifikuota $70 \leq \text{amžius} < 75$ metų ir $75 \leq \text{amžius} < 80$ metų pacientų amžiaus grupių atžvilgiu.

Remiantis PK ir saugumo duomenimis, sumažinti dozę rekomenduojama vyresnio amžiaus grupėms: $75 \leq \text{amžius} < 80$ metų ir 80 metų arba vyresniems pacientams.

Paskesnių ciklų metu, jei atsiranda toksinis poveikis, dozė turi būti koreguojama (žr. 4.2 skyrių).

Kiti

Pagal populiacijos farmakokinetikos analizę, nei lytis, nei aktyvumas (ECOG rodikliai) neveikia vinflunino klirensą, kuris yra tiesiogiai proporcingas kūno paviršiaus plotui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Skenuojant atlikti radioaktyvaus vinflunino pasiskirstymo tyrimai žiurkėse rodo, kad medžiagos kiekiai plaučiuose, inkstuose, kepenyse, seilių ir endokrininėse liaukose bei virškinimo trakte buvo žymiai didesni nei kraujyje.

Ikiklinikiniuose tyrimuose visoms tirtoms rūšims buvo nustatyta sunki neutropenija ir lengvą anemiją. Šunims ir žiurkėms pasireiškė ir kepenų toksinis pažeidimas (jiems priklausomai nuo vaisto dozės didėjo kepenų transaminazių aktyvumas ir skiriant dideles dozes pasireiškė kepenų nekrozė/kepenų ląstelių pažeidimas). Šis toksinis poveikis buvo priklausomas nuo dozės ir pilnai arba dalinai grįžtamas po 1 mėnesio. Vinfluninas gyvūnams nesukėlė periferinės neuropatijos.

Vinfluninas veikė klastogeniškai (sukėlė chromosomų pažeidimus) *in vivo* mikrobranduolių tyrime su žiurkėmis bei veikė mutageniškai ir klastogeniškai pelių limfomos tyrime (be metabolinės aktyvacijos).

Vinflunino kancerogeninis potencialas nėra ištirtas.

Išbandžius vinfluniną reprodukcijos tyrimuose, jis veikė embriofetaliai ir teratogeniškai triušiams ir teratogeniškai žiurkėms. Pre- ir post-natalinio periodo tyrimuose su žiurkėmis vinfluninas sukėlė gimdos ir makšties navikus dviem patelėms, neigiamai veikė poravimosi ir (ar) ovulės implantacijos procesus bei žymiai sumažino apvaisinimo dažnį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidaryto flakono

3 metai

Praskiesto tirpalo

Tokios cheminės ir fizinės stabilumo charakteristikos buvo nustatytos praskiestam vaistiniam preparatui:

- apsaugojus nuo šviesos polietileno ar polivinilchlorido infuziniame maišelyje – iki 6 dienų šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba iki 24 val. 25 °C temperatūroje.
- šviesoje polietileno ar polivinilchlorido infuzijos rinkinyje – iki 1 val. 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštas vaistinis preparatas turi būti suvartojamas nedelsiant. Jeigu iš karto nevartojamas, už paruošto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tai paprastai neturėtų trukti ne ilgiau kaip 24 valandas laikant nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje, nebent skiedimas buvo atliktas patvirtintomis ir kontroliuojamomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Bespalvio I tipo stiklo flakonas, uždarytas pilku laminuotu butilo gumos kamščiu arba juodu chlorobutilo kamščiu, uždengtu nuplėšiamu aliuminio dangteliu su geltonu gaubteliu 2 ml flakonui (50 mg vinflunino) arba rausvu gaubteliu 4 ml flakonui (100 mg vinflunino), arba oranžiniu gaubteliu 10 ml flakonui (250 mg vinflunino) infuziniam tirpalui skirtu koncentratu.

Pakuotėje yra 1 arba 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendros atsargumo priemonės ir vartojimas

Vinfluninas yra citotoksinis priešvėžinis vaistinis preparatas, todėl Javlor, kaip ir kitas galimai toksines medžiagas, reikia ruošti atsargiai. Reikia laikytis priešvėžinių vaistinių preparatų ruošimo ir atliekų tvarkymo procedūrinių nurodymų. Visos perkėlimo procedūros turi būti atliekamos griežtai aseptinėmis sąlygomis, tikėtų naudotis vertikalium laminario oro srauto gaubtu. Javlor infuzinį tirpalą ruošti ir suleisti gali tik specialiai darbui su citotoksinais preparatais apmokytas personalas. Negalima su Javlor dirbti nėščioms darbuotojoms. Rekomenduojama mūvėti pirštines, užsidėti akinius ir dėvėti apsauginius drabužius.

Jei tirpalas patektų ant odos, ją reikia nedelsiant ir gausiai nuplauti vandeniu su muilu. Jei jo patenka ant gleivinių, jas reikia gausiai nuplauti vandeniu.

Koncentrato praskiedimas

Javlor (koncentrato) tūrį, atitinkantį apskaičiuotą vinflunino dozę, reikia sumaišyti 100 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio tirpalo maišelyje. Galima naudoti ir gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuzinį tirpalą. Praskiestas tirpalas turi būti apsaugotas nuo šviesos iki pat vartojimo (žr. 6.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Javlor skirtas leisti TIK į veną.

Javlor skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Praskiedus Javlor koncentratą, infuzinis tirpalas leidžiamas taip:

- Prijunkite prie venos 500 ml maišelį su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuziniu tirpalu. Geriau jungti prie stambios venos viršutinėje dilbio dalyje arba prie centrinės venos linijos. Reikia vengti plaštakos nugarinio paviršiaus venų ir venų, kurios yra arti sąnarių
- Intraveninę infuziją reikėtų pradėti sulašinant pusę 500 ml maišelio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuzinio tirpalo, t. y. 250 ml, venos praplovimui.
- Javlor infuzinį tirpalą reikėtų lašinti pro šoninę jungtį arčiausiai 500 ml maišelio. Taip dar šiek tiek praskiesite Javlor infuzijos metu.
- Javlor infuzinį tirpalą reikia sulašinti per 20 minučių.
- Infuzijos metu dažnai reikia tikrinti paciento būklę ir stebėti dėl pratekėjimo.
- Kai Javlor infuzija baigta, likęs 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuzinis tirpalas turi būti sulašintas 300 ml/val. greičiu. Po Javlor infuzijos būtinai reikia praplauti veną bent jau tokiu pačiu kiekiu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuzinio tirpalo.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų citotoksiniams vaistiniams preparatams.

7. REGISTRUOTOJAS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/550/001-012

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. rugsėjo 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2014 m. gegužės 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Prancūzija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Javlor 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
vinfluninas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename ml koncentrato yra 25 mg vinflunino (ditartrato pavidalu).

Viename 2 ml flakone yra 50 mg vinflunino (ditartrato pavidalu)
Viename 4 ml flakone yra 100 mg vinflunino (ditartrato pavidalu)
Viename 10 ml flakone yra 250 mg vinflunino (ditartrato pavidalu)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinė medžiaga injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas po 2 ml
10 flakonų po 2 ml
1 flakonas po 4 ml
10 flakonų po 4 ml
1 flakonas po 10 ml
10 flakonų po 10 ml

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Praskiedus leisti TIK į veną
Mirtina skiriant vartoti kitais būdais.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis: tvarkyti atsargiai

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Apie praskiesto vaisto tinkamumo laiką skaitykite pakuotės lapelyje.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.



Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/09/550/001 (dėžutė su 1 flakonu po 2 ml, pilku kamščiu)
EU/1/09/550/002 (dėžutė su 10 flakonų po 2 ml, pilku kamščiu)
EU/1/09/550/003 (dėžutė su 1 flakonu po 4 ml, pilku kamščiu)
EU/1/09/550/004 (dėžutė su 10 flakonų po 4 ml, pilku kamščiu)
EU/1/09/550/005 (dėžutė su 1 flakonu po 10 ml, pilku kamščiu)
EU/1/09/550/006 (dėžutė su 10 flakonų po 10 ml, pilku kamščiu)
EU/1/09/550/007 (dėžutė su 1 flakonu po 2 ml, juodu kamščiu)
EU/1/09/550/008 (dėžutė su 10 flakonų po 2 ml, juodu kamščiu)
EU/1/09/550/009 (dėžutė su 1 flakonu po 4 ml, juodu kamščiu)
EU/1/09/550/010 (dėžutė su 10 flakonų po 4 ml, juodu kamščiu)
EU/1/09/550/011 (dėžutė su 1 flakonu po 10 ml, juodu kamščiu)
EU/1/09/550/012 (dėžutė su 10 flakonų po 10 ml, juodu kamščiu)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC: {numeris}

SN: {numeris}

NN: {numeris}

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Javlor 25 mg/ml sterilus koncentratas
vinfluninas
Praskiedus leisti TIK į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Žr. pakuotės lapelyje

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

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

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Javlor 25 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui vinfluninas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Javlor ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Javlor
3. Kaip vartoti Javlor
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Javlor
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Javlor ir kam jis vartojamas

Javlor sudėtyje yra veikliosios medžiagos yra vinflunino, kuris priklauso priešvėžinių vaistinių preparatų grupei vadinamai vinca alkaloidais. Šie vaistai veikia vėžio augimą stabdydami jo ląstelių dalijimąsi ir sukeldami žūtį (citotoksiškumas).

Javlor naudojamas gydyti išplitusį ar metastatinį šlapimo pūslės ir šlapimo takų vėžį kai prieš tai naudotas gydymas platinos turinčiais preparatais buvo nesėkmingas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Javlor

Javlor vartoti draudžiama

- jei yra alergija (padidėjęs jautrumas) veikliajai medžiagai (vinfluninui) arba kitiems vinca alkaloidams (vinblastinui, vinkristinui, vindesinui, vinorelbinui),
- jei persirgote sunkia infekcija (per paskutines 2 savaites) arba sergate šiuo metu,
- jei jūsų baltųjų kraujo kūnelių ir (ar) trombocitų kiekiai yra per maži,
- jei maitinate krūtimi.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite savo gydytojui:

- jei turite kepenų, inkstų ar širdies problemų,
- jei jaučiate bet kokių neurologinių simptomų, kurie gali būti „užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromo“ požymiai: smegenų patinimas, kuris sukelia paprastai laikinus šalutinio poveikio reiškinius, pvz., galvos skausmą, pakitusią protinę būklę, dėl kurios gali pasireikšti sumišimas ir koma, konvulsijos, regėjimo pakitimai, aukštas kraujo spaudimas, pykinimas ir vėmimas, dėl to gali tekti nutraukti vaisto vartojimą,
- jeigu pasireiškia hiponatremijos (mažo natrio kiekio kraujyje) simptomų arba „sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromas“, pavyzdžiui, galvos skausmas, nuovargis, traukuliai ar koma. Vartojant Javlor rekomenduojama reguliariai tikrinti natrio kiekį serume,
- jei geriate vaistus, nurodytus toliau esančiame skyriuje „Kiti vaistai ir Javlor“,

- jei užkietėjo viduriai, jei jūs gydomas vaistais nuo skausmo (opioidais), jei sergate pilvo vėžiu ar jei jums anksčiau operavo pilvo organus. Vidurių užkietėjimas yra labai dažnas Javlor šalutinis poveikis. Vidurių užkietėjimui išvengti Jums gali būti skiriama vidurius laisvinančių vaistų,
- jei norite susilaukti vaiko (žr. svarbias rekomendacijas vyrams ir moterims toliau esančiame skyriuje „Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas“).

Jūsų kraujo ląstelių skaičius bus reguliariai tikrinamas prieš gydymą ir jo metu, kadangi mažas kraujo ląstelių skaičius yra labai dažnas Javlor šalutinis poveikis.

Javlor leidimas į pavoratinklinę ertmę gali sukelti mirtį. Javlor Jums negalima skirti intratekaliai (į stuburą).

Vaikams ir paaugliams

Javlor vaisto negalima skirti vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Javlor

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, ir žolinius vaistinius preparatus, pasakykite apie tai gydytojui.

Ypač turėtumėte pasakyti savo gydytojui, jei geriate vaistus, kurių sudėtyje yra bet kuri iš šių veikliųjų medžiagų:

- ketokonazolas ir itrakonazolas, vartojami grybelinei infekcijai gydyti,
- opiatai, vartojami skausmui malšinti,
- rítonaviras, vartojamas ŽIV infekcijai gydyti,
- doksorubicinas, pegyliuotas liposominis doksorubicinas, paklitakselis ir docetakselis, vartojami kai kurių vėžio rūšių gydymui,
- rifampicinas, vartojamas tuberkuliozei ar meningitui gydyti,
- žoliniai preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolės *Hypericum perforatum*, vartojami lengvai ar vidutinio sunkumo depresijai gydyti.

Arba jeigu vartojate vaistus, kurie, kaip žinoma, sukelia elektrokardiogramos (EKG) pokyčius, ypač vaistus, kurie sukelia „QT intervalo pailgėjimą“.

Javlor vartojimas su maistu ir gėrimais

Turėtumėte pasakyti gydytojui, jeigu geriate greipfrutų sultis, nes jos gali stiprinti Javlor poveikį. Taip pat turėtumėte gerti vandens ir valdyti daug skaidulų turinčio maisto.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jei esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia arba planuojate vėl pastoti, pasitarkite su savo gydytoju ir paprašykite patarimo prieš pradėdami gydymą.

Jei esate vaisingo amžiaus moteris ar vyras, jums būtina naudotis patikimu ir veiksmingu kontracepcijos metodu gydymo metu ir dar 4 mėnesius (vyrams) arba 7 mėnesius (moterims) po paskutinės Javlor dozės.

Nėštumas

Javlor nėštumo metu jums vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus. Jei pastojate gydymo metu, Jums turi būti pranešta apie grėsmę būsimam kūdikiui ir turite būti atidžiai stebima.

Žindymo laikotarpis

Jums negalima maitinti krūtimi, kol esate gydoma Javlor vaistu.

Vaisingumas

Jei ketinate tapti tėvu, pasitarkite su gydytoju. Prieš pradėdant gydymą jums gali patarti išsaugoti spermą, nes vinflunino gydymas gali sukelti negrįžtamą nevaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Javlor gali sukelti šalutinį poveikį, pvz., nuovargį, svaigulį, svaigimą (*vertigo*), regėjimo sutrikimus ir apalimą. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų nepasitarę su gydytoju.

3. Kaip vartoti Javlor

Dozė

Rekomenduojama dozė suaugusiems pacientams yra 320 mg/m² kūno paviršiaus ploto (kurį apskaičiuoja gydytojas pagal jūsų svorį ir ūgį). Gydymas bus kartojamas kas 3 savaites.

Iki 75 metų pacientams dozės koreguoti pagal amžių nebūtina. Gydytojas pakoreguos dozę, jei esate 75 metų ar vyresni.

Pradinę Javlor dozę gydytojas taip pat koreguos atsižvelgdamas į jūsų fizinę būklę ir esant ypatingiems atvejams:

- jei jums buvo švitinti dubens organai;
- jei turite vidutinių ar sunkių inkstų problemų;
- jei turite kepenų problemų.

Gydymo metu pasireiškus tam tikriems šalutiniams poveikiams jūsų gydytojas sumažins Javlor dozę, atidės arba nutrauks gydymą.

Javlor skyrimas

Javlor TURI BŪTI leidžiamas tik į veną.

Javlor jums skirs sveikatos priežiūros specialistas (kvalifikuotas taikyti vėžio gydymo procedūras specializuotuose sveikatos priežiūros skyriuose), intravenine infuzija (lašinant į veną) per 20 minučių. Javlor yra koncentratas, kurį prieš vartojimą reikia praskiesti.

Ką daryti suleidus per didelę Javlor dozę

Šį vaistą suleis gydytojas arba slaugytojas. Tuo atveju, jei Jums būtų suleista per didelė dozė (perdozavus), gydytojas tikrins, ar nepasireiškė šalutinio poveikio.

Pamiršus pavartoti Javlor

Labai svarbu, kad nepraleistumėte šio vaisto dozės. Jeigu praleidote paskirtą laiką atvykti, **nedelsdami paskambinkite gydytojui**, kad būtų paskirtas kitas laikas atvykti.

Nustojus vartoti Javlor

Gydytojas nuspręs, kada reikia nutraukti gydymą. Jei gydymą norėsite nutraukti anksčiau laiko, turėsite su gydytoju aptarti kitas Jums prieinamas gydymo galimybes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei pasireiškė bent vienas iš paminėtų sunkių šalutinių poveikių, kol esate gydomi Javlor:

- karščiavimas ir (arba) drebulys, kuris gali būti infekcijos požymiu,
- krūtinės skausmas, kuris gali būti širdies priepuolio požymiu,
- vidurių užkietėjimas, kurio nepadaeda įveikti laisvinamieji vaistai,

- neurologiniai simptomai, kurie gali būti „užpakalinės grįžtamos encefalopatijos sindromo“ požymiai: smegenų patinimas, kuris sukelia paprastai laikinus šalutinio poveikio reiškinius, tokius kaip galvos skausmą, pakitusią protinę būklę, dėl kurios gali pasireikšti sumišimas ir koma, konvulsijos, regėjimo pakitimai ir aukštas kraujo spaudimas, pykinimas ir vėmimas (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas
- vidurių užkietėjimas, viduriavimas
- burnos gleivinės uždegimas (stomatitas)
- nuovargis (astenija), raumenų skausmas (mialgija)
- nejautrumas prisilietimams dėl nervų pažeidimo (periferinė sensorinė neuropatija)
- svorio kritimas, apetito sumažėjimas
- plaukų slinkimas (alopecija)
- reakcijos injekcijos vietoje (skausmas, paraudimas, tinimas)
- karščiavimas
- mažas baltųjų kraujo kūnelių, raudonųjų kraujo kūnelių ir (arba) trombocitų kiekis (nustatomas kraujo tyrimu)
- mažas natrio kiekis kraujyje (hiponatremija) (nustatomas kraujo tyrimu).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- infekcijos (neutropeninė infekcija, febrilinė neutropenija, infekcijos (virusinės, bakterinės, grybelinės)) su tokiais simptomais kaip didelis karščiavimas ir bendros savijautos pablogėjimas
- šaltkrėtis, padidėjęs prakaitavimas (hiperhidrozė), skausmas
- alergija (padidėjęs jautrumas), dehidracija, galvos skausmas, odos išbėrimas, niežulys, dilgėlinė
- žarnyno raumenų judesių praradimas (žarnų nepraeinamumas), virškinimo sutrikimai (dispepsija), pasunkėjęs rijimas (rijimo sutrikimas), burnos sutrikimai (burnos liežuvio, dantų skausmas), skonio pakitimai
- raumenų silpnumas, žandikaulio skausmas, galūnės skausmas, nugaros skausmas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, kaulų skausmas, ausų skausmas
- svaigulys, nemiga, neurologiniai sutrikimai, laikinas sąmonės praradimas (alpinimas)
- sunkumai judant dėl nervų pažeidimo (neuropatijos) ir nervų skausmo (neuralgijos)
- greitas širdies ritmas (tachikardija), padidėjęs kraujospūdis, sumažėjęs kraujospūdis, venų trombozė
- apsunkintas kvėpavimas (dusulys), kosulys, krūtinės skausmas
- plaštakų, rankų, pėdų, kelių, kojų arba kitų kūno vietų patinimas (edema)
- venų uždegimas (flebitas) ir kraujo krešulių susidarymas kraujagyslėse (venų trombozė).

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- Kraujo infekcija, lydimas baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo (neutropeninis sepsis)
- regėjimo sutrikimai
- sausa oda, odos paraudimas (eritema)
- nervų pažeidimas, sukeliantis raumenų susitraukimo sutrikimus (periferinė motorinė neuropatija)
- vamzdelio, kuris įeina į skrandį, uždegimas (ezofagitas), skausmas ryjant (odinofagija), gerklės skausmas (ryklės ir gerklų skausmas), dantenų sutrikimai
- svorio padidėjimas
- šlapimo takų problemos, kurios gali būti inkstų nesugebėjimo tinkamai veikti požymis (inkstų nepakankamumas)
- spengimas ar ūžimas ausyse
- padidėjęs kepenų fermentų (transaminazių) aktyvumas (nustatomas kraujo tyrimu)
- antidiurezinio hormono sutrikusios sekrecijos sindromas, būklė, dėl kurios sumažėja natrio kiekis kraujyje
- skausmas auglio vietoje

- svaigimas (*vertigo*)
- širdies priepuolis (miokardo infarktas), sumažėjęs aprūpinimas krauju (miokardo išemija)
- pasunkėjęs kvėpavimas, kuris gali būti būklės, vadinamos ūmiu respiraciniu distreso sindromu, simptomas ir gali būti sunkus bei keliantis grėsmę gyvybei
- ekstravazacija (kai į veną sušvirkštas vaistas išteka arba yra netyčia sušvirkščiamas į audinį aplink veną, kur gali sukelti sunkių sužalojimų).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Javlor

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Greičiausiai, Jūsų nebus prašoma laikyti šį vaistą patiems.

Laikymo sąlygos yra nurodytos skyriuje, skirtame tik sveikatos priežiūros specialistams.

Neatidaryti flakonai

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestas tirpalas

Praskiestas tirpalas turi būti suvartojamas nedelsiant.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Javlor sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra vinfluninas. Kiekviename ml koncentrato yra 25 mg vinflunino (ditartrato pavidalu).
Viename 2ml flakone yra 50 mg vinflunino (ditartrato pavidalu).
Viename 4 ml flakone yra 100 mg vinflunino (ditartrato pavidalu).
Viename 10 ml flakone yra 250 mg vinflunino (ditartrato pavidalu).
- Pagalbinė medžiaga yra vanduo injekcijoms.

Javlor išvaizda ir kiekis pakuotėje

Javlor yra skaidrus, bespalvis arba blyškiai gelsvas tirpalas. Jis tiekiamas bespalvio stiklo flakonuose, uždarytuose guminiu kamščiu, uždengtu nuplėšiamu aliuminio dangteliu su geltonu gaubteliu 2 ml flakonui, rausvu gaubteliu 4 ml flakonui arba oranžiniu gaubteliu 10 ml flakonui koncentrato.

Pakuotėje yra 1 arba 10 flakonų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Prancūzija

Gamintojas

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į registruotoją.

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas (MMMM-mm).

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

<----->

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Bendros atsargumo priemonės ir vartojimas

Vinfluninas yra citotoksinis priešvėžinis vaistinis preparatas, todėl Javlor, kaip ir kitas galimai toksines medžiagas, reikia ruošti atsargiai. Reikia laikytis priešvėžinių vaistinių preparatų ruošimo ir atliekų tvarkymo procedūrinių nurodymų. Visos perkėlimo procedūros turi būti atliekamos griežtai aseptinėmis sąlygomis, tikėtų naudotis vertikaliu laminariojo oro srauto gaubtu. Javlor infuzinį tirpalą ruošti ir suleisti gali tik specialiai darbui su citotoksinais preparatais apmokytas personalas. Negalima su Javlor dirbti nėščioms darbuotojoms. Rekomenduojama mūvėti pirštines, užsidėti akinius ir dėvėti apsauginius drabužius.

Jei tirpalas patektų ant odos, ją reikia nedelsiant ir gausiai nuplauti vandeniu su muilu. Jei jo patenka ant gleivinių, jas reikia gausiai nuplauti vandeniu.

Koncentrato praskiedimas

Javlor (koncentrato) tūrį, atitinkantį apskaičiuotą vinflunino dozę, reikia sumaišyti 100 ml infuzinio 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuzinio tirpalo maišelyje. Galite naudoti ir gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuzinį tirpalą. Praskiestas tirpalas turi būti apsaugotas nuo šviesos iki pat vartojimo.

Vartojimo metodas

Javlor skirtas leisti TIK į veną.

Javlor skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

- Prijunkite prie venos 500 ml maišelį su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuziniu tirpalu. Geriau jungti prie stambios venos viršutinėje dilbio dalyje arba prie centrinės venos linijos.
- Reikia vengti plaštakos nugarinio paviršiaus venų ir venų, kurios yra arti sąnarių
- Intraveninę infuziją reikėtų pradėti sulašinant pusę 500 ml maišelio natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuzinio tirpalo, t. y. 250 ml, venos praplovimui.
- Javlor infuzinį tirpalą reikėtų lašinti pro šoninį jungtį arčiausiai 500 ml maišelio. Taip dar šiek tiek praskiesite Javlor infuzijos metu.

- Javlor infuzinį tirpalą reikia sulašinti per 20 minučių.
- Infuzijos metu dažnai reikia tikrinti paciento būklę ir stebėti dėl pratekėjimo.
- Kai Javlor infuzija baigta, likęs 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuzinis tirpalas turi būti sulašintas 300 ml/val. greičiu. Po Javlor infuzijos būtinai reikia praplauti veną bent jau tokiu pačiu kiekiu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) arba gliukozės 50 mg/ml (5 %) infuzinio tirpalo.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų citotoksiniams vaistiniams preparatams.

Laikymo sąlygos:

Neatidaryto flakono:

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto tirpalo:

Tokios cheminės ir fizinės stabilumo charakteristikos buvo nustatytos praskiestam vaistiniam preparatui:

- apsaugojus nuo šviesos polietileno ar polivinilchlorido infuziniame maišelyje – iki 6 dienų šaldytuve (2 °C – 8 °C) arba iki 24 val. 25 °C temperatūroje.
- šviesoje polietileno ar polivinilchlorido infuzijos rinkinyje, – iki 1 valandos 25 °C temperatūroje.

Mikrobiologiniu požiūriu, paruoštas vaistinis preparatas turi būti suvartojamas nedelsiant. Jeigu iš karto nevartojamas, už paruošto tirpalo laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Tai paprastai neturėtų trukti ne ilgiau kaip 24 valandas laikant nuo 2 °C iki 8 °C temperatūroje, nebent skiedimas buvo atliktas patvirtintomis ir kontroliuojamomis aseptinėmis sąlygomis.