

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Javlor 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén ml concentraat bevat 25 mg vinflunine (als bitartraat).

Eén 2 ml injectieflacon bevat 50 mg vinflunine (als bitartraat).

Eén 4 ml injectieflacon bevat 100 mg vinflunine (als bitartraat).

Eén 10 ml injectieflacon bevat 250 mg vinflunine (als bitartraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Een heldere, kleurloze tot licht gele oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Javlor is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd of gemetastaseerd transitioneel celcarcinoom van het urotheel na falen van een eerdere behandeling met platinumhoudende middelen.

De werkzaamheid en veiligheid van vinflunine zijn niet onderzocht bij patiënten met performance status  $\geq 2$ .

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Behandeling met vinflunine moet worden opgestart onder de verantwoordelijkheid van een arts die gekwalificeerd is in het gebruik van chemotherapie voor de behandeling van kanker en is beperkt tot eenheden gespecialiseerd in de toediening van cytotoxische chemotherapie.

Voorafgaand aan elke cyclus, moet een adequate opvolging van de complete bloedtelling verricht worden om de absolute neutrofielentelling (ANC), trombocyten en hemoglobine te controleren aangezien neutropenie, trombocytopenie en anemie frequente bijwerkingen van vinflunine zijn.

#### Dosering

De aanbevolen dosis is 320 mg/m<sup>2</sup> vinflunine als intraveneuze infusie gedurende 20 minuten, elke 3 weken.

In geval van een WHO/ECOG performance status (PS) van 1 of een PS van 0 en voorafgaande bekkenbestraling, dient de behandeling te worden opgestart met een dosis van 280 mg/m<sup>2</sup>. Bij afwezigheid van enige hematologische toxiciteit tijdens de eerste cyclus die leidt tot uitstel van de behandeling of dosisvermindering, wordt de dosis voor de volgende cycli verhoogd tot 320 mg/m<sup>2</sup> elke 3 weken.

### Aanbevolen comedicaatie

Ter voorkoming van obstipatie worden laxeermiddelen en dieetmaatregelen zoals orale hydratatie aanbevolen van dag 1 tot 5 of 7 na elke toediening van vinflunine (zie rubriek 4.4).

### Uitstel van de dosis of stopzetting wegens toxiciteit

**Tabel 1: Uitstel van de dosis voor volgende cycli wegens toxiciteit**

| Toxiciteit                                                                                             | Dag 1 toediening behandeling                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neutropenie (ANC < 1.000/mm <sup>3</sup> ) of Trombocytopenie (trombocyten < 100.000/mm <sup>3</sup> ) | - Uitstel tot herstel (ANC ≥ 1.000/mm <sup>3</sup> en trombocyten ≥ 100.000/mm <sup>3</sup> ) en aanpassing van de dosis indien noodzakelijk (zie tabel 2)<br>- Stopzetting als herstel niet is opgetreden binnen de 2 weken       |
| Orgaantoxiciteit: matig, ernstig of levensbedreigend                                                   | - Uitstel tot herstel tot matige toxiciteit of geen toxiciteit, of tot de initiële baseline-status en aanpassing van de dosis indien noodzakelijk (zie tabel 2).<br>- Stopzetting als herstel niet is opgetreden binnen de 2 weken |
| Cardiale ischemie bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct of angina pectoris         | - Stopzetting                                                                                                                                                                                                                      |

### Dosisaanpassingen als gevolg van toxiciteit

**Tabel 2: Dosisaanpassingen als gevolg van toxiciteit**

| Toxiciteit<br>(NCI CTC v 2.0)*                                                                                                      | Dosisaanpassing                                     |                           |                                            |                                                     |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                                                                                     | Vinflunine initiële dosis van 320 mg/m <sup>2</sup> |                           |                                            | Vinflunine initiële dosis van 280 mg/m <sup>2</sup> |                                            |
|                                                                                                                                     | Eerste voorval                                      | 2de opeenvolgende voorval | 3de opeenvolgende voorval                  | Eerste voorval                                      | 2de opeenvolgende voorval                  |
| Neutropenie Graad 4 (ANC < 500/mm <sup>3</sup> ) > 7 dagen                                                                          | 280 mg/m <sup>2</sup>                               | 250 mg/m <sup>2</sup>     | Definitieve beëindiging van de behandeling | 250 mg/m <sup>2</sup>                               | Definitieve beëindiging van de behandeling |
| Febriële neutropenie (ANC < 1.000/mm <sup>3</sup> en koorts ≥ 38,5 °C)                                                              |                                                     |                           |                                            |                                                     |                                            |
| Mucositis of obstipatie Graad 2 ≥ 5 dagen of Graad ≥ 3 ongeacht de duur <sup>1</sup>                                                |                                                     |                           |                                            |                                                     |                                            |
| Elke andere toxiciteit Graad ≥ 3 (ernstig of levensbedreigend) (met uitzondering van Graad 3 braken of misselijkheid <sup>2</sup> ) |                                                     |                           |                                            |                                                     |                                            |

\*National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria Versie 2.0 (NCI CTC v 2.0)

<sup>1</sup> NCI CTC Graad 2 obstipatie wordt gedefinieerd als laxeermiddelen vereisend, Graad 3 als een obstipatie die manuele evacuatie of enema vereist, Graad 4 als een obstructie of toxisch megacolon.

Mucositis Graad 2 wordt gedefinieerd als “matig”, Graad 3 als “ernstig” en Graad 4 als “levensbedreigend”.

<sup>2</sup> NCI CTC Graad 3 misselijkheid wordt gedefinieerd als geen significante opname, intraveneuze vloeistoffen vereisend. Graad 3 braken als  $\geq 6$  episodes in 24 uur over voorbehandeling; of nood aan intraveneuze vloeistoffen.

### Speciale populaties

#### *Patiënten met een leverfunctiestoornis*

Een fase I studie betreffende de farmacokinetiek en de verdraagbaarheid bij patiënten met gewijzigde leverfunctietesten werd afgerond (zie rubriek 5.2). De farmacokinetiek van vinflunine werd niet gewijzigd bij deze patiënten, maar gebaseerd op hepatische biologische parameterwijzigingen volgend op vinflunine toediening (gamma glutamyl transferases (GGT), transaminases, bilirubine) zijn de dosisaanbevelingen als volgt:

- Geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten:
  - met een protrombinetijd  $> 70\%$  NW (Normale Waarde) en minstens één van de volgende criteria vertonend: [ ULN (Upper Limit of Normal: bovengrens van de normaalwaarde)  $<$  bilirubine  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  en/of  $1,5 \times \text{ULN} <$  transaminases  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$  en/of  $\text{ULN} <$  GGT  $\leq 5 \times \text{ULN}$  ].
  - met transaminases  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$  ( $< 5 \times \text{ULN}$  enkel in geval van levermetastasen).
- De aanbevolen dosis van vinflunine is  $250 \text{ mg/m}^2$  eenmaal om de 3 weken bij patiënten met een milde leverstoornis (Child-Pugh graad A) of bij patiënten met een protrombinetijd  $\geq 60\%$  NW en  $1,5 \times \text{ULN} <$  bilirubine  $\leq 3 \times \text{ULN}$  en minstens één van de volgende criteria vertonend: [ transaminases  $> \text{ULN}$  en/of GGT  $> 5 \times \text{ULN}$  ].
- De aanbevolen dosis van vinflunine is  $200 \text{ mg/m}^2$  eenmaal om de 3 weken bij patiënten met matige leverstoornis (Child-Pugh graad B) of bij patiënten met een protrombinetijd  $\geq 50\%$  NW en bilirubine  $> 3 \times \text{ULN}$  en transaminases  $> \text{ULN}$  en GGT  $> \text{ULN}$ .

Vinflunine is niet geëvalueerd bij patiënten met ernstige leverstoornis (Child Pugh graad C), of bij patiënten met een protrombinetijd  $< 50\%$  NW of met bilirubine  $> 5 \times \text{ULN}$  of met geïsoleerde transaminases  $> 2,5 \times \text{ULN}$  ( $\geq 5 \times \text{ULN}$  enkel in geval van levermetastasen) of met GGT  $> 15 \times \text{ULN}$ .

#### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

In klinische onderzoeken zijn patiënten met CrCl (creatinineklaring)  $> 60 \text{ ml/min}$  opgenomen en behandeld met de aanbevolen dosis.

Bij patiënten met matige nierfunctiestoornissen ( $40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ ) is de aanbevolen dosis  $280 \text{ mg/m}^2$ , elke 3 weken.

Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis ( $20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$ ) is de aanbevolen dosis  $250 \text{ mg/m}^2$ , elke 3 weken (zie rubriek 5.2).

Voor verdere cycli dient de dosis aangepast te worden in geval van toxiciteiten, zoals vermeld in tabel 3 hieronder.

#### *Oudere patiënten ( $\geq 75$ jaar)*

Er is geen leeftijdgebonden dosisaanpassing vereist bij patiënten jonger dan 75 jaar (zie rubriek 5.2). De aanbevolen doses bij patiënten van minstens 75 jaar zijn als volgt:

- bij patiënten van minstens 75 jaar maar minder dan 80 jaar, bedraagt de toe te dienen dosis vinflunine  $280 \text{ mg/m}^2$ , elke 3 weken.
- bij patiënten van 80 jaar en ouder, bedraagt de toe te dienen dosis vinflunine  $250 \text{ mg/m}^2$ , elke 3 weken.

Voor verder cycli, dient de dosis aangepast te worden indien toxiciteit optreedt, zoals vermeld in onderstaande tabel 3:

**Tabel 3: Dosisaanpassingen wegens toxiciteit bij patiënten met een nierfunctiestoornis en bij oudere patiënten**

| Toxiciteit<br>(NCI CTC v 2.0)*                                                                                                      | Dosisaanpassing                                        |                                            |                                                        |                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|                                                                                                                                     | Vinflunine initiële dosis van<br>280 mg/m <sup>2</sup> |                                            | Vinflunine initiële dosis van<br>250 mg/m <sup>2</sup> |                                            |
|                                                                                                                                     | Eerste voorval                                         | 2e opeenvolgende voorval                   | Eerste voorval                                         | 2e opeenvolgende voorval                   |
| Neutropenie Graad 4 (ANC < 500/mm <sup>3</sup> ) > 7 dagen                                                                          | 250 mg/m <sup>2</sup>                                  | Definitieve beëindiging van de behandeling | 225 mg/m <sup>2</sup>                                  | Definitieve beëindiging van de behandeling |
| Febriele neutropenie (ANC < 1.000/mm <sup>3</sup> en koorts ≥ 38,5 °C)                                                              |                                                        |                                            |                                                        |                                            |
| Mucositis of obstipatie Graad 2 ≥ 5 dagen of Graad ≥ 3 ongeacht de duur <sup>1</sup>                                                |                                                        |                                            |                                                        |                                            |
| Elke andere toxiciteit Graad ≥ 3 (ernstig of levensbedreigend) (met uitzondering van Graad 3 braken of misselijkheid <sup>2</sup> ) |                                                        |                                            |                                                        |                                            |

\*National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria Versie 2.0 (NCI CTC v 2.0)

<sup>1</sup> NCI CTC Graad 2 obstipatie wordt gedefinieerd als laxeermiddelen vereisend, Graad 3 als een obstipatie die manuele evacuatie of enema vereist, Graad 4 als een obstructie of toxisch megacolon. Mucositis Graad 2 wordt gedefinieerd als “matig”, Graad 3 als “ernstig” en Graad 4 als “levensbedreigend”.

<sup>2</sup> NCI CTC Graad 3 misselijkheid wordt gedefinieerd als geen significante opname, intraveneuze vloeistoffen vereisend. Graad 3 braken als ≥ 6 episodes in 24 uur over voorbehandeling; of nood aan intraveneuze vloeistoffen.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen relevante indicatie voor het gebruik van Javlor bij pediatrische patiënten.

#### Wijze van toediening

*Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Javlor dient voorafgaand aan de toediening te worden verdund. Javlor is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Javlor MOET UITSLUITEND intraveneus worden toegediend.

Javlor moet worden toegediend via een 20 minuten durende intraveneuze infusie en mag NIET via een snelle intraveneuze bolus worden gegeven.

Vinflunine kan worden toegediend via perifere lijnen of via een centrale katheter. Bij infusie via een perifere ader kan vinflunine veneuze irritatie veroorzaken (zie rubriek 4.4). In geval van kleine of gescleroseerde aders, lymfoedeem of recente venapunctie van dezelfde ader verdient het gebruik van

een centrale katheter de voorkeur. Om extravasaties te voorkomen is het belangrijk er zeker van te zijn dat de naald correct is ingebracht alvorens de infusie op te starten.

Om de ader te spoelen, dient toediening van verdunde Javlor altijd te worden gevolgd door een spoeling met ten minste hetzelfde volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie.

Zie rubriek 6.6 voor gedetailleerde instructies met betrekking tot de toediening.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere vinca-alkaloïden.

Recente (in de afgelopen 2 weken) of aanwezige ernstige infectie.

Start ANC < 1.500/mm<sup>3</sup> voor de eerste toediening, start ANC < 1.000/mm<sup>3</sup> voor daaropvolgende toedieningen (zie rubriek 4.4).

Trombocyten < 100.000/mm<sup>3</sup> (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Hematologische toxiciteit

Neutropenie, leukopenie, anemie en trombocytopenie zijn vaak voorkomende bijwerkingen van vinflunine. Adequate controle van de complete bloedtelling is noodzakelijk om de ANC, trombocyten en hemoglobinewaarden voorafgaand aan elke infusie van vinflunine te controleren (zie rubriek 4.3).

Opstart van vinflunine is gecontra-indiceerd bij personen met een start ANC < 1.500/mm<sup>3</sup> of trombocyten < 100.000/mm<sup>3</sup>. Voor daaropvolgende toedieningen, is vinflunine gecontra-indiceerd bij personen met start ANC < 1.000/mm<sup>3</sup> of trombocyten < 100.000/mm<sup>3</sup>.

De aanbevolen dosis moet worden verlaagd bij patiënten met hematologische toxiciteit (zie rubriek 4.2).

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Graad ≥ 3 obstipatie deed zich voor bij 15,3% van de behandelde patiënten. NCI CTC Graad 3 obstipatie wordt gedefinieerd als een obstipatie die manuele evacuatie of enema vereist, Graad 4 obstipatie als een obstructie of toxisch megacolon. Obstipatie is reversibel en kan voorkomen worden door speciale dieetmaatregelen zoals orale hydratatie en opname van vezels, en door toediening van laxermiddelen zoals stimulerende laxermiddelen of stoelgangverzachters vanaf dag 1 tot dag 5 of 7 van de behandelingscyclus. Patiënten met een verhoogd risico op obstipatie (gelijktijdige behandeling met opiaten, peritoneaal carcinoom, buiktumoren, voorafgaande majeure buikoperatie) dienen te worden behandeld met osmotische laxermiddelen van dag 1 tot dag 7, eenmaal daags 's ochtends voor het ontbijt.

In geval van Graad 2 obstipatie, gedefinieerd als laxermiddelen vereisend, gedurende 5 dagen of meer of Graad ≥ 3 van ongeacht welke duur dient de dosis vinflunine te worden aangepast (zie rubriek 4.2).

In geval van ongeacht welke Graad ≥ 3 gastro-intestinale toxiciteit (met uitzondering van braken of misselijkheid) of van mucositis (Graad 2 gedurende 5 dagen of meer of Graad ≥ 3 van ongeacht welke duur) is dosisaanpassing vereist. Graad 2 wordt gedefinieerd als “matig”, Graad 3 als “ernstig” en Graad 4 als “levensbedreigend” (zie Tabel 2 in rubriek 4.2).

#### Hartaandoeningen

Weinig gevallen van QT-interval verlenging werden waargenomen na de toediening van vinflunine. Dit effect kan leiden tot een verhoogd risico van ventriculaire aritmieën *hoewel* er geen ventriculaire aritmieën werden waargenomen met vinflunine. Niettemin dient vinflunine met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een verhoging van het proaritmisch risico (bijv. congestief hartfalen, bekende voorgeschiedenis van QT-interval verlenging, hypokaliëmie) (zie rubriek 4.8). Het gelijktijdig gebruik van twee of meer QT / QTc interval verlengende geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Speciale aandacht is aanbevolen bij toediening van vinflunine bij patiënten met een voorgeschiedenis van myocardinfarct/ischemie of angina pectoris (zie rubriek 4.8). Cardiale ischemische gebeurtenissen kunnen optreden, met name bij patiënten met een onderliggende hartaandoening. Patiënten die Javlor krijgen toegediend, dienen dus door artsen nauwlettend opgevolgd te worden voor het optreden van cardiale gebeurtenissen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartaandoeningen en de voordelen/risico's van de behandeling moeten regelmatig zorgvuldig tegen elkaar worden afgewogen. Stopzetting van de behandeling met vinflunine dient te worden overwogen bij patiënten die cardiale ischemie ontwikkelen.

#### Posterieur Reversibel Encefalopathiesyndroom (PRES)

Gevallen van PRES werden waargenomen na toediening van vinflunine.

De typische klinische symptomen zijn, in verschillende graden: neurologisch (hoofdpijn, verwardheid, epileptische insulden, visusstoornissen), systemisch (hypertensie), en gastro-intestinaal (nausea, braken).

Radiologische tekenen zijn abnormaliteiten van de witte massa in de posterieure regionen van de hersenen. De bloeddruk dient gecontroleerd te worden bij patiënten die symptomen van PRES ontwikkelen. Om de diagnose te bevestigen, wordt beeldvorming van de hersenen aanbevolen. Klinische en radiologische kenmerken verdwijnen gewoonlijk snel zonder gevolgen na stopzetting van de behandeling.

Stopzetting van vinflunine dient overwogen te worden bij patiënten die neurologische tekenen van PRES ontwikkelen (zie rubriek 4.8).

#### Hyponatriëmie

Ernstige hyponatriëmie, met inbegrip van gevallen door het syndroom van overmatige antidiuretisch hormoon secretie (SIADH), werd waargenomen bij gebruik van vinflunine (zie rubriek 4.8).

Daarom is regelmatige controle van de natriumspiegels in het serum aanbevolen gedurende de behandeling met vinflunine.

#### Leverfunctiestoornis

De aanbevolen dosis dient te worden gereduceerd bij patiënten met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2)

#### Nierfunctiestoornis

De aanbevolen dosis dient te worden gereduceerd bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.2)

#### Oudere patiënten ( $\geq 75$ jaar)

De aanbevolen dosis dient verminderd te worden bij patiënten van 75 jaar en ouder (zie rubriek 4.2).

#### Interacties

Het gelijktijdige gebruik van sterke CYP3A4-remmers of -inductoren met vinflunine moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

#### Toediening

Intrathecale toediening van Javlor kan fataal zijn.

Bij infusie via een perifere ader kan vinflunine Graad 1 (22% van de patiënten, 14,1% van de cycli), Graad 2 (11,0% van de patiënten, 6,8% van de cycli) of Graad 3 (0,8% van de patiënten, 0,2% van de cycli) veneuze irritatie veroorzaken. Alle gevallen herstelden snel zonder onderbreking van de behandeling. Instructies voor de toediening dienen gevolgd te worden zoals beschreven in rubriek 6.6.

#### Anticonceptie

Vruchtbare mannen en vrouwen dienen tijdens de behandeling en respectievelijk tot 4 en 7 maanden na de laatste vinflunine toediening een doeltreffende anticonceptiemethode te gebruiken (zie rubriek 4.6).

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

*In vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat vinflunine geen inducerend effect had op de CYP1A2-, CYP2B6- of CYP3A4-activiteit en geen remmend effect had op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4.

*In vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat vinflunine een Pgp-substraat is zoals de andere vinca-alkaloïden, maar met een lagere affiniteit. Daarom zouden de risico's van klinisch significante interacties onwaarschijnlijk zijn.

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen bij patiënten bij wie vinflunine werd gecombineerd met cisplatine, carboplatine, capecitabine of gemcitabine.

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen bij patiënten wanneer vinflunine gecombineerd werd met doxorubicine. Deze combinatie werd echter geassocieerd met een bijzonder hoog risico op hematologische toxiciteit.

Een fase I-onderzoek waarbij het effect van behandeling met ketoconazol (een sterke CYP3A4-remmer) op de farmacokinetiek van vinflunine werd geëvalueerd, liet zien dat gelijktijdige toediening van ketoconazol (400 mg oraal eenmaal daags gedurende 8 dagen) leidde tot een toename van respectievelijk 30% en 50% van de blootstelling van het bloed aan vinflunine en zijn metaboliet 4-O-deacetyl-vinflunine (DVFL).

Daarom dient gelijktijdig gebruik van vinflunine met sterke CYP3A4-remmers (zoals ritonavir, ketoconazol, itraconazol en pompelmoessap) of inductoren (zoals rifampicine en Hypericum perforatum (Sint-Janskruid)) te worden vermeden, aangezien ze de vinflunine- en DVFL-concentraties kunnen verhogen of verlagen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Het gelijktijdig gebruik van vinflunine met andere QT/QTc interval verlengende geneesmiddelen moet worden vermeden (zie rubriek 4.4).

Een farmacokinetische interactie tussen vinflunine en gepegyleerde/liposomale doxorubicine werd waargenomen, resulterend in een duidelijke stijging van 15% tot 30% van de blootstelling aan vinflunine en een duidelijke twee- tot drievoudige daling van de AUC van doxorubicine, terwijl voor doxorubicinol de concentraties van de metaboliet niet werden beïnvloed. Volgens een *in vitro* onderzoek kunnen dergelijke wijzigingen gerelateerd zijn aan een adsorptie van vinflunine op de liposomen en een gewijzigde verspreiding in het bloed van beide bestanddelen. Derhalve is voorzichtigheid geboden bij gebruik van dit type combinatie.

Een mogelijke interactie met paclitaxel en docetaxel (CYP3-substraten) werd gesuggereerd in een *in vitro* onderzoek (lichte remming van het metabolisme van vinflunine). Er zijn nog geen specifieke klinische onderzoeken naar vinflunine in combinatie met deze bestanddelen uitgevoerd.

Het gelijktijdig gebruik van opioïden kan het risico van obstipatie verhogen.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het genotoxisch potentieel van vinflunine (zie rubriek 5.3), moeten zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten adequate en effectieve anticonceptiemaatregelen nemen tijdens de behandeling en tot 4 maanden na beëindiging van de behandeling voor mannen en tot 7 maanden na beëindiging van de behandeling voor vrouwen.

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van vinflunine bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is embryotoxiciteit en teratogeniciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Op basis van de resultaten van experimenteel onderzoek bij dieren en de farmacologische werking van het geneesmiddel, bestaat er een potentieel risico van embryonale en foetale afwijkingen.

Vinflunine dient daarom niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Indien zwangerschap optreedt tijdens de behandeling, moet de patiënt op de hoogte worden gebracht van het risico voor het ongeboren kind en nauwlettend opgevolgd te worden. De mogelijkheid van genetisch advies moet worden overwogen. Genetisch advies wordt tevens aanbevolen voor patiënten die na de behandeling kinderen willen krijgen.

#### Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 7 maanden na de behandeling.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of vinflunine of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege de mogelijk zeer schadelijke effecten op zuigelingen, is borstvoeding tijdens behandeling met vinflunine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

Advies over het bewaren van sperma dient te worden ingewonnen voorafgaand aan de behandeling vanwege de mogelijkheid van onomkeerbare onvruchtbaarheid als gevolg van de behandeling met vinflunine.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er is geen onderzoek gedaan naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De volgende bijwerkingen zijn echter gemeld met Javlor: vermoeidheid, duizeligheid, vertigo, visuele stoornis en syncope (zie rubriek 4.8). Patiënten moet worden geadviseerd om niet te rijden of machines te bedienen zonder advies van een zorgverlener.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

De meest frequente, aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gemeld in de twee fase II-onderzoeken en het ene fase III-onderzoek bij patiënten met transitioneel celcarcinoom van het urotheel (450 patiënten behandeld met vinflunine) waren hematologische aandoeningen, voornamelijk neutropenie en anemie; maagdarmsstelselaandoeningen, met name obstipatie, anorexia, nausea, stomatitis/mucositis, braken, buikpijn en diarree, en algemene aandoeningen zoals asthenie/vermoeidheid.

#### *Lijst van bijwerkingen in tabelvorm*

Bijwerkingen worden hieronder genoemd per systeem/orgaanklasse, frequentie en mate van ernst (NCI CTC versie 2.0). De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd met behulp van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 4 Bijwerkingen waargenomen bij patiënten met transitioneel cel carcinoom van het urotheel behandeld met vinflunine**

| Systeem/orgaan klasse                 | Frequentie | Bijwerkingen                            | Ergste NCI-Graad per patiënt (%) |           |
|---------------------------------------|------------|-----------------------------------------|----------------------------------|-----------|
|                                       |            |                                         | Elke Graad                       | Graad 3-4 |
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Vaak       | Neutropene infectie                     | 2,4                              | 2,4       |
|                                       |            | Infecties (viraal, bacterieel, fungaal) | 7,6                              | 3,6       |
|                                       | Soms       | Neutropene sepsis                       | 0,2                              | 0,2       |

|                                                                  |           |                                                                              |                   |                   |
|------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd</b>      | Soms      | Tumorpijn                                                                    | 0,2               | 0,2               |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>                        | Zeer vaak | Neutropenie                                                                  | 79,6              | 54,6              |
|                                                                  |           | Leukopenie                                                                   | 84,5              | 45,2              |
|                                                                  |           | Anemie                                                                       | 92,8              | 17,3              |
|                                                                  |           | Trombocytopenie                                                              | 53,5              | 4,9               |
|                                                                  | Vaak      | Febriële neutropenie                                                         | 6,7               | 6,7               |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen</b>                                 | Vaak      | Overgevoeligheid                                                             | 1,3               | 0,2               |
| <b>Endocriene aandoeningen</b>                                   | Soms      | Syndroom van overmatige antidiuretisch hormoon secretie (SIADH) <sup>a</sup> | 0,4 <sup>b</sup>  | 0,4 <sup>b</sup>  |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>                    | Zeer vaak | Hyponatriëmie                                                                | 39,8              | 11,7              |
|                                                                  |           | Verminderde eetlust                                                          | 34,2              | 2,7               |
|                                                                  | Vaak      | Dehydratatie                                                                 | 4,4               | 2,0               |
| <b>Psychische stoornissen</b>                                    | Vaak      | Slapeloosheid                                                                | 5,1               | 0,2               |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b>                                  | Zeer vaak | Perifere sensorische neuropathie                                             | 11,3              | 0,9               |
|                                                                  | Vaak      | Syncope                                                                      | 1,1               | 1,1               |
|                                                                  |           | Hoofdpijn                                                                    | 6,2               | 0,7               |
|                                                                  |           | Duizeligheid                                                                 | 5,3               | 0,4               |
|                                                                  |           | Neuralgie                                                                    | 4,4               | 0,4               |
|                                                                  |           | Dysgeusie                                                                    | 3,3               | 0                 |
|                                                                  |           | Neuropathie                                                                  | 1,3               | 0                 |
|                                                                  | Soms      | Perifere motorneuropathie                                                    | 0,4               | 0                 |
|                                                                  | Zelden    | Posterieur Reversibel Encefalopathiesyndroom <sup>a</sup>                    | 0,03 <sup>b</sup> | 0,03 <sup>b</sup> |
| <b>Oogaandoeningen</b>                                           | Soms      | Visusstoornis                                                                | 0,4               | 0                 |
| <b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>                      | Vaak      | Oorpijn                                                                      | 1,1               | 0                 |
|                                                                  | Soms      | Duizeligheid                                                                 | 0,9               | 0,4               |
|                                                                  |           | Tinnitus                                                                     | 0,9               | 0                 |
| <b>Hartaandoeningen</b>                                          | Vaak      | Tachycardie                                                                  | 1,8               | 0,2               |
|                                                                  | Soms      | Myocardiale ischemie                                                         | 0,7               | 0,7               |
|                                                                  |           | Myocardinfarct                                                               | 0,2               | 0,2               |
| <b>Bloedvataandoeningen</b>                                      | Vaak      | Hypertensie                                                                  | 3,1               | 1,6               |
|                                                                  |           | Veneuze trombose <sup>c</sup>                                                | 3,6               | 0,4               |
|                                                                  |           | Flebitis                                                                     | 2,4               | 0                 |
|                                                                  |           | Hypotensie                                                                   | 1,1               | 0,2               |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b> | Vaak      | Dyspneu                                                                      | 4,2               | 0,4               |
|                                                                  |           | Hoesten                                                                      | 2,2               | 0                 |
|                                                                  | Soms      | Acute ademhalingsproblemen (ARDS)                                            | 0,2               | 0,2               |

|                                                              |           |                                |      |        |
|--------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------|------|--------|
|                                                              |           | Faryngolaryngeale pijn         | 0,9  | 0      |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>                          | Zeer vaak | Obstipatie                     | 54,9 | 15,1   |
|                                                              |           | Buikpijn                       | 21,6 | 4,7    |
|                                                              |           | Braken                         | 27,3 | 2,9    |
|                                                              |           | Nausea                         | 40,9 | 2,9    |
|                                                              |           | Stomatitis                     | 27,1 | 2,7    |
|                                                              |           | Diarree                        | 12,9 | 0,9    |
|                                                              | Vaak      | Ileus                          | 2,7  | 2,2    |
|                                                              |           | Dysfagie                       | 2,0  | 0,4    |
|                                                              |           | Mondaandoeningen               | 4,0  | 0,2    |
|                                                              |           | Dyspepsie                      | 5,1  | 0,2    |
|                                                              | Soms      | Odynofagie                     | 0,4  | 0,2    |
|                                                              |           | Maagaandoeningen               | 0,8  | 0      |
|                                                              |           | Oesofagitis                    | 0,4  | 0,2    |
|                                                              |           | Tandvleesaandoeningen          | 0,7  | 0      |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                        | Zeer vaak | Alopecie                       | 28,9 | N.V.T. |
|                                                              | Vaak      | Rash                           | 1,8  | 0      |
|                                                              |           | Urticaria                      | 1,1  | 0      |
|                                                              |           | Pruritus                       | 1,1  | 0      |
|                                                              |           | Hyperhidrose                   | 1,1  | 0      |
|                                                              | Soms      | Droge huid                     | 0,9  | 0      |
|                                                              |           | Erytheem                       | 0,4  | 0      |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>        | Zeer vaak | Myalgie                        | 16,7 | 3,1    |
|                                                              | Vaak      | Spierzwakte                    | 1,8  | 0,7    |
|                                                              |           | Artralgie                      | 7,1  | 0,4    |
|                                                              |           | Rugpijn                        | 4,9  | 0,4    |
|                                                              |           | Pijn in de kaak                | 5,6  | 0      |
|                                                              |           | Pijn in de ledematen           | 2,4  | 0      |
|                                                              |           | Botpijn                        | 2,9  | 0      |
|                                                              |           | Pijn in het skeletspierstelsel | 2,7  | 0,2    |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>                         | Soms      | Nierfalen                      | 0,2  | 0,2    |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> | Zeer vaak | Asthenie/vermoeidheid          | 55,3 | 15,8   |
|                                                              |           | Reactie op de injectieplaats   | 26,4 | 0,4    |
|                                                              |           | Pyrexie                        | 11,7 | 0,4    |
|                                                              | Vaak      | Pijn op de borst               | 4,7  | 0,9    |
|                                                              |           | Rillingen                      | 2,2  | 0,2    |
|                                                              |           | Pijn                           | 3,1  | 0,2    |
|                                                              |           | Oedeem                         | 1,1  | 0      |
|                                                              | Soms      | Extravasatie                   | 0,7  | 0      |
| <b>Onderzoeken</b>                                           | Zeer vaak | Gewichtsafname                 | 24,0 | 0,4    |
|                                                              | Soms      | Stijging transaminases         | 0,4  | 0      |
|                                                              |           | Gewichtstoename                | 0,2  | 0      |

<sup>a</sup> bijwerkingen gemeld uit de postmarketingervaring

<sup>b</sup> frequentie berekend op basis van non-TCCU klinisch onderzoek

<sup>c</sup> omvat: flebitis (2,4%), diepe veneuze trombose (0,4%), oppervlakkige flebitis (0,2%), tromboflebitis (0,2%) en oppervlakkige tromboflebitis (0,2%)

#### Bijwerkingen in alle indicaties

Bijwerkingen die voorkomen bij patiënten met transitioneel celcarcinoom van het urotheel en bij patiënten met een andere ziekte dan deze indicatie en potentieel ernstige reacties of bijwerkingen die een klasse-effect zijn van de vinca-alkaloïden worden hieronder beschreven:

#### *Bloed- en lymfestelselaandoeningen*

Graad 3/4 neutropenie werd waargenomen bij 43,8% van de patiënten. Ernstige anemie en trombocytopenie kwamen minder vaak voor (respectievelijk 8,8 en 3,1%). Febriele neutropenie gedefinieerd als ANC < 1.000/mm<sup>3</sup> en koorts ≥ 38,5 °C van onbekende oorsprong zonder klinisch microbiologisch gedocumenteerde infectie (NCI CTC versie 2.0) werd waargenomen bij 5,2% van de patiënten. Infectie met Graad 3/4 neutropenie werd waargenomen bij 2,8% van de patiënten. In totaal overleden 8 patiënten (0,6% van de behandelde populatie) aan een infectie die optrad als complicatie tijdens neutropenie.

#### *Maagdarmsstelselaandoeningen*

Obstipatie is een klasse-effect van de vinca-alkaloïden: 11,8% van de patiënten had last van ernstige obstipatie tijdens de behandeling met vinflunine. Graad 3/4 ileus gemeld bij 1,9% van de patiënten was reversibel met behulp van medische behandeling. Obstipatie wordt medisch behandeld (zie rubriek 4.4).

#### *Zenuwstelselaandoeningen*

Sensorische perifere neuropathie is een klasse-effect van de vinca-alkaloïden: Graad 3 werd ervaren bij 0,6% van de patiënten. Allen herstelden tijdens het onderzoek.

Zeldzame gevallen van Posterieur Reversibel Encefalopathiesyndroom werden gemeld (zie rubriek 4.4).

#### *Cardiovasculaire aandoeningen*

Cardiale effecten zijn bekend als klasse-effect van de vinca-alkaloïden. Myocardinfarct of ischemie werd ervaren bij 0,5% van de patiënten en de meeste van hen hadden reeds bestaande cardiovasculaire aandoeningen of risicofactoren. Eén patiënt overleed na een myocardinfarct en een andere als gevolg van een cardiopulmonaal arrest. Weinig gevallen van QT-interval verlenging werden waargenomen na de toediening van vinflunine.

#### *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Dyspneu trad op bij 3,2% van de patiënten, maar was zelden ernstig (Graad 3/4: 1,2%).

Bronchospasme werd gemeld bij één patiënt die werd behandeld met vinflunine voor een andere aandoening dan de indicatie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Het belangrijkste toxische effect als gevolg van een overdosering met vinflunine is beenmergsuppressie met een risico van ernstige infectie.

Er is geen tegengif bekend tegen overdosering van vinflunine. In geval van overdosering dient de patiënt op een gespecialiseerde afdeling te worden ondergebracht en dienen de vitale functies nauwlettend opgevolgd te worden. Andere gepaste maatregelen, zoals bloedtransfusies, toediening van antibiotica en groeifactoren dienen te worden genomen.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, vinca-alkaloïden en analogen, ATC-code: L01CA05

#### Werkingsmechanisme

Vinflunine bindt aan tubuline op of nabij de vinca bindende locaties waardoor de polymerisatie in microtubuli wordt geremd, die resulteert in treadmilling suppressie, verstoring van de microtubuli dynamiek, mitotisch arrest en apoptose. *In vivo* vertoont vinflunine een significante antitumor activiteit tegen een breed spectrum van menselijke xenotransplantaties bij muizen zowel wat betreft overlevingsverlenging als remming van de tumorgroei.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Eén fase III- en twee fase II-onderzoeken ondersteunen het gebruik van Javlor voor de behandeling van gevorderd of gemetastaseerd transitioneel celcarcinoom van het urotheel als tweedelijnsbehandeling na het falen van een eerdere behandeling met platinumhoudende middelen.

In de twee multicenter open-label, eenarmig fase II klinische onderzoeken werden in totaal 202 patiënten behandeld met vinflunine.

In het multicentrum, open-label gecontroleerde fase III klinische onderzoek, werden 253 patiënten gerandomiseerd voor behandeling met vinflunine + BSC (best mogelijke ondersteunende zorg) en 117 patiënten voor de BSC-arm. De mediane algemene overleving was 6,9 maanden (vinflunine + BSC) vs 4,6 maanden (BSC), maar het verschil bereikte geen statistische significantie; hazard ratio 0,88 (95% CI 0,69, 1,12). Er werd echter een statistisch significant effect gezien op de progressievrije overleving. De mediane progressievrije overleving was 3,0 maanden (vinflunine + BSC) vs 1,5 maanden (BSC) ( $p=0,0012$ ).

Bovendien toonde een vooraf gespecificeerde multivariantie-analyse, die werd uitgevoerd op de ITT-populatie, aan dat vinflunine een statistisch significant behandelingseffect had ( $p=0,036$ ) op algemene overleving wanneer rekening werd gehouden met prognostische factoren (PS, viscerale betrokkenheid, alkalinefosfatase, hemoglobine, bekkenbestraling); hazard ratio 0,77 (95% CI 0,61, 0,98). Een statistisch significant verschil op algemene overleving ( $p=0,040$ ) werd ook gezien in de in aanmerking komende populatie (welke 13 patiënten met klinisch significante inbreuken op het protocol bij de start uitsloot, die niet in aanmerking kwamen voor behandeling); hazard ratio 0,78 (95% CI 0,61, 0,99). Dit wordt als de meest relevante populatie beschouwd voor de analyse van de werkzaamheid, gezien deze het dichtst de populatie bestemd voor behandeling weerspiegelt.

De werkzaamheid werd aangetoond zowel bij patiënten met of zonder eerder cisplatinum gebruik. In de in aanmerking komende populatie, toonden subgroep analyses in functie van eerder cisplatinum gebruik versus BSC op algemene overleving (OS) een HR (95% CI)=[0,64(0,40-1,03);  $p=0,0821$ ] in afwezigheid van eerder cisplatinum, en een HR (95% CI)=[0,80(0,60-1,06);  $p=0,1263$ ] in aanwezigheid van eerder cisplatinum.

Na aanpassing volgens de prognostische factoren, toonden de analyses van OS in de subgroepen van patiënten zonder of met eerder cisplatinum respectievelijk een HR(95% CI)=[0,53 (0,32-0,88);  $p=0,0143$ ] en een HR(95% CI)=[0,70 (0,53-0,94);  $p=0,0174$ ].

In de subgroep analyses van eerder cisplatinum gebruik versus BSC voor progressievrije overleving (PFS) waren de resultaten: HR (95% CI)=[0,55(0,34-0,89);  $p=0,0129$ ] in afwezigheid van eerder cisplatinum, en een HR (95% CI)=[0,64(0,48-0,85);  $p=0,0040$ ] in aanwezigheid van eerder cisplatinum. Na aanpassing volgens de prognostische factoren toonden de subgroepen van patiënten zonder of met eerder cisplatinum respectievelijk een HR(95% CI)=[0,51(0,31-0,86);  $p=0,0111$ ] en een HR(95% CI)=[0,63(0,48-0,84);  $p=0,0016$ ].

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Javlor in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van ureter- en blaascarcinoom en de behandeling van borstcarcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek van vinflunine is lineair in het bereik van de toegediende doses (van 30 mg/m<sup>2</sup> tot 400 mg/m<sup>2</sup>) bij kankerpatiënten.

De blootstelling van bloed aan vinflunine (AUC) correleerde significant met de ernst van leukopenie, neutropenie en vermoeidheid.

### Distributie

Vinflunine wordt matig gebonden aan humane plasmaproteïnen ( $67,2 \pm 1,1\%$ ) met een verhouding tussen plasma- en volbloedconcentraties van  $0,80 \pm 0,12$ . Proteïnebinding betreft vooral hoge dichtheid lipoproteïnen en serumalbumine en is niet-verzadigbaar in het bereik van vinflunineconcentraties waargenomen bij patiënten. Binding aan alfa-1-zuur-glycoproteïne en aan bloedplaatjes is te verwaarlozen ( $< 5\%$ ).

Het terminale distributievolume is groot,  $2422 \pm 676$  liter (ongeveer 35 l/kg) hetgeen wijst op een ruime distributie in weefsels.

### Biotransformatie

Alle geïdentificeerde metabolieten worden gevormd door het cytochroom CYP3A4 iso-enzym, met uitzondering van 4-O-deacetylvinflunine (DVFL), de enige actieve metaboliet en belangrijkste metaboliet in bloed die wordt gevormd door multiële esterasen.

### Eliminatie

Vinflunine wordt geëlimineerd volgens een multi-exponentieel concentratieverval met een terminale halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) rond de 40 uur. DVFL wordt langzaam gevormd en langzamer geëlimineerd dan vinflunine ( $t_{1/2}$  van ongeveer 120 uur).

De uitscheiding van vinflunine en zijn metabolieten vindt plaats via de feces (2/3) en urine (1/3).

In een farmacokinetische populatieanalyse bij 372 patiënten (656 farmacokinetische profielen) was de totale bloedklaring 40 l/uur met lage inter- en intra-individuele variabiliteit (respectievelijk 25% en 8%, uitgedrukt als variatiecoëfficiënt).

### Farmacokinetiek in speciale populaties

#### *Leverfunctiestoornis*

Er werd geen wijziging in de farmacokinetiek van vinflunine en DVFL waargenomen bij 25 patiënten met diverse graden van leverfunctiestoornissen, vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie. Dit werd verder bevestigd door de farmacokinetische populatieanalyse (afwezigheid van verband tussen vinflunineklaring en biologische markers van leverfunctiestoornis). Dosisaanpassingen worden echter aanbevolen bij patiënten met leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

Een farmacokinetisch fase I-onderzoek werd uitgevoerd bij 2 groepen patiënten met nierfunctiestoornissen, gerangschikt volgens de berekende creatinineklaring (CrCl) waarden: groep 1 (n=13 patiënten) met een matige nierfunctiestoornis ( $40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ ) en groep 2 (n=20 patiënten) met een ernstige nierfunctiestoornis ( $20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$ ). De farmacokinetische resultaten van deze studie duiden op een vermindering van de vinflunineklaring wanneer de CrCl verlaagd is. Dit wordt verder bevestigd door de farmacokinetische populatieanalyse (56 patiënten met CrCl tussen 20 ml/min en 60 ml/min), waaruit blijkt dat de vinflunine klaring wordt beïnvloed door de creatinineklaringwaarde (Cockcroft en Gault-formule). Dosisaanpassingen worden aanbevolen bij patiënten met matige en ernstige nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

### Ouderen ( $\geq 75$ jaar)

Een farmacokinetische fase I studie met vinflunine werd uitgevoerd bij oudere patiënten (n=46). Vinfluninedoses werden aangepast op basis van 3 leeftijdsgroepen, zoals hieronder aangegeven:

| Leeftijd (j) | Aantal patiënten | Vinflunine (mg/m <sup>2</sup> ) |
|--------------|------------------|---------------------------------|
| [ 70 – 75 [  | 17               | 320                             |
| [ 75 – 80 [  | 15               | 280                             |
| $\geq 80$    | 14               | 250                             |

De vinflunineklaring was sterk verminderd bij patiënten van  $\geq 80$  jaar in vergelijking met een controlegroep van patiënten  $< 70$  jaar. De farmacokinetiek van vinflunine was niet gewijzigd voor patiënten vanaf 70 jaar tot 75 jaar en patiënten vanaf 75 jaar tot 80 jaar.

Gebaseerd op farmacokinetische en veiligheidsdata zijn dosisverminderingen aangewezen bij de oudere groepen: patiënten vanaf 75 jaar tot 80 jaar en patiënten van meer dan 80 jaar.

Voor verdere cycli dient de dosis aangepast te worden in geval van toxiciteit (zie rubriek 4.2).

### Overige

Volgens de farmacokinetische populatieanalyse hebben noch geslacht noch de performance status (ECOG-score) invloed op de vinflunineklaring die rechtstreeks evenredig is aan het lichaamsoppervlak.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Beeldvormende distributiestudies die radioactieve vinflunine bij ratten volgden, illustreerden dat het gehalte van het bestanddeel in longen, nieren, lever, speeksel- en endocriene klieren en het maag-darmkanaal snel hoger was dan in het bloed.

Preklinische gegevens lieten matige tot ernstige neutropenie en lichte anemie zien bij alle geteste diersoorten, met levertoxiciteit bij honden en ratten (gekenmerkt door dosisafhankelijke stijgingen in levertransaminases en levernecrose/hepatocellulaire veranderingen bij hoge doses). Deze toxische effecten waren dosisgerelateerd en volledig of gedeeltelijke reversibel na een herstelperiode van 1 maand. Vinflunine veroorzaakte geen perifere neuropathie bij dieren.

Vinflunine heeft aangetoond clastogeen te zijn (leidt tot chromosoombreuk) in de *in vivo* micronucleustest bij ratten en mutageen en clastogeen in een lymfoomtest bij muizen (zonder metabole activatie).

Het carcinogeen potentieel van vinflunine is niet onderzocht.

Bij reproductieonderzoeken bleek vinflunine embryolethaal en teratogeen in konijnen en teratogeen in ratten. Tijdens een onderzoek naar de pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten leidde vinflunine tot misvormingen van de uterus en vagina bij 2 vrouwtjes en had het een negatieve invloed op de paring en/of de implantatie van het eitje en verlaagde duidelijk het aantal *concepti*.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### 6.3 Houdbaarheid

#### Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

#### Verdunde oplossing

De chemische en fysische in-use stabiliteit is voor het verdunde geneesmiddel als volgt aangetoond:

- beschermd tegen licht in polyethyleen of polyvinylchloride infuuszakken: maximaal 6 dagen in de koelkast (2 °C – 8 °C), of maximaal 24 uur bij 25 °C;
- blootgesteld aan licht in polyethyleen of polyvinylchloride infuussets bij 25 °C gedurende maximaal 1 uur.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk na verdunning te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de in-use opslagtijden en -condities voorafgaand aan gebruik; dit is normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloos glas type I injectieflacons, gesloten door een grijze gelamineerde butylrubber stop of zwarte chlorobutyl rubber stop met een aluminium flip-off sluiting met gele dop voor 2 ml injectieflacon (50 mg vinflunine) of roze dop voor 4 ml injectieflacon (100 mg vinflunine) of oranje dop voor 10 ml injectieflacon (250 mg vinflunine) concentraat voor oplossing voor infusie.

Verpakkingsgrootte van 1 en 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

#### Algemene voorzorgsmaatregelen voor bereiding en toediening.

Vinflunine is een cytotoxisch geneesmiddel tegen kanker en net als bij andere mogelijk toxische middelen is voorzichtigheid geboden bij het hanteren van Javlor. De procedure voor de juiste hantering en verwijdering van geneesmiddelen tegen kanker dient te worden gevolgd. Alle overhevelingprocedures vereisen een nauwlettend gebruik van aseptische technieken, bij voorkeur met gebruik van een veiligheidskap met verticale laminaire flow. Javlor oplossing voor infusie dient uitsluitend te worden bereid en toegediend door personeel dat speciaal is getraind in het werken met cytotoxische middelen. Zwanger personeel mag niet met Javlor werken. Het gebruik van handschoenen, beschermbrillen en beschermende kleding wordt aanbevolen. Indien de oplossing in contact komt met de huid, dient deze onmiddellijk grondig te worden gewassen met water en zeep. Indien het in contact komt met de slijmvliezen, dienen deze grondig met water te worden gespoeld.

#### Verdunning van het concentraat

Het volume van Javlor (concentraat) overeenkomend met de berekende dosis vinflunine moet worden gemengd in een 100 ml zak natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie. Glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie kan eveneens worden gebruikt. De verdunde oplossing dient beschermd te worden tegen licht tot de toediening (zie rubriek 6.3).

#### Wijze van toediening

Javlor is **UITSLUITEND** voor intraveneus gebruik.

Javlor is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Na verdunning van het Javlor concentraat, zal de oplossing voor infusie als volgt worden toegediend:

- Een veneuze toegang moet worden klaargemaakt voor een 500 ml zak natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie in een grote vene, bij voorkeur in de bovenkant van de onderarm of met gebruik van een centrale veneuze lijn. De aders van de handrug en aders die dicht bij de gewrichten liggen, moeten worden vermeden
- De intraveneuze infusie moet gestart worden met de helft van de 500 ml zak natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of de glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie, d.w.z. 250 ml, met een vrije flowsnelheid om de ader te spoelen.
- De Javlor oplossing voor infusie moet worden ‘piggy-backed’ aan de zijpoort die zich het dichtst bij de 500 ml zak bevindt om Javlor verder te verdunnen tijdens de toediening.
- De Javlor oplossing voor infusie moet worden toegediend gedurende 20 minuten.
- De doorgankelijkheid moet regelmatig worden beoordeeld en extravasatiemaatregelen moeten worden gehandhaafd gedurende de infusie.
- Na voltooiing van de infusie, moet de resterende 250 ml van de natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of van de glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie worden toegediend met een flowsnelheid van 300 ml/uur. Om de ader te spoelen, dient toediening van Javlor oplossing voor infusie altijd te worden gevolgd door ten minste hetzelfde volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie.

#### Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische geneesmiddelen.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour

Frankrijk

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/09/550/001-012

### **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 september 2009

Datum van laatste verlenging: 16 mei 2014

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

FAREVA PAU  
FAREVA PAU 1  
Avenue du Béarn  
64320 Idron  
Frankrijk

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **KARTONNEN DOOS**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Javlor 25 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie  
vinflunine

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén ml concentraat bevat 25 mg vinflunine (als bitartraat).

Eén 2 ml injectieflacon bevat 50 mg vinflunine (als bitartraat)

Eén 4 ml injectieflacon bevat 100 mg vinflunine (als bitartraat)

Eén 10 ml injectieflacon bevat 250 mg vinflunine (als bitartraat)

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Water voor injecties als hulpstof.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon van 2 ml

10 injectieflacons van 2 ml

1 injectieflacon van 4 ml

10 injectieflacons van 4 ml

1 injectieflacon van 10 ml

10 injectieflacons van 10 ml

50 mg / 2 ml

100 mg / 4 ml

250 mg / 10 ml

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

UITSLUITEND voor intraveneus gebruik, na verdunning.

Fataal als gegeven langs andere toedieningswegen.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch. Met voorzichtigheid behandelen.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van verdund geneesmiddel.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.



Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Frankrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/09/550/001 (doos van 1 injectieflacon van 2 ml met grijze stop)  
EU/1/09/550/002 (doos van 10 injectieflacons van 2 ml met grijze stop)  
EU/1/09/550/003 (doos van 1 injectieflacon van 4 ml met grijze stop)  
EU/1/09/550/004 (doos van 10 injectieflacons van 4 ml met grijze stop)  
EU/1/09/550/005 (doos van 1 injectieflacon van 10 ml met grijze stop)  
EU/1/09/550/006 (doos van 10 injectieflacons van 10 ml met grijze stop)  
EU/1/09/550/007 (doos van 1 injectieflacon van 2 ml met zwarte stop)  
EU/1/09/550/008 (doos van 10 injectieflacons van 2 ml met zwarte stop)  
EU/1/09/550/009 (doos van 1 injectieflacon van 4 ml met zwarte stop)  
EU/1/09/550/010 (doos van 10 injectieflacons van 4 ml met zwarte stop)  
EU/1/09/550/011 (doos van 1 injectieflacon van 10 ml met zwarte stop)  
EU/1/09/550/012 (doos van 10 injectieflacons van 10 ml met zwarte stop)

|                        |
|------------------------|
| <b>13. BATCHNUMMER</b> |
|------------------------|

Lot:

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING</b> |
|-------------------------------------------------|

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b> |
|-------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE</b> |
|-------------------------------------------------------|

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC: {nummer}  
SN: {nummer}  
NN: {nummer}

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN  
WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Javlor 25 mg/ml steriel concentraat  
vinflunine  
UITSLUITEND voor IV-gebruik, na verdunning

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Zie bijsluiter

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. BATCHNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

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

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Javlor, 25 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie vinflunine**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Javlor en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Javlor en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Javlor bevat het werkzame bestanddeel vinflunine, dat behoort tot een groep van geneesmiddelen tegen kanker, vinca-alkaloïden genaamd. Deze geneesmiddelen beïnvloeden de groei van de kankercellen door de celdeling te stoppen, hetgeen celdood veroorzaakt (cytotoxiciteit).

Javlor wordt gebruikt voor de behandeling van gevorderde of gemetastaseerde kanker van de blaas en de urinewegen wanneer een eerdere behandeling met platinum bevattende geneesmiddelen geen resultaat heeft opgeleverd.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een infectie gehad (in de afgelopen 2 weken) of u heeft momenteel een ernstige infectie.
- De aantallen van uw witte bloedcellen en/of bloedplaatjes zijn te laag,
- U geeft borstvoeding.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u lever-, nier- of hartproblemen heeft,
- als u last krijgt van neurologische klachten die een teken kunnen zijn van “posterieur reversibel encefalopathiesyndroom”: zwelling van de hersenen met meestal tijdelijke effecten zoals hoofdpijn, veranderde mentale status die kan leiden tot verwardheid en coma, stuipen, zichtveranderingen, hoge bloeddruk, misselijkheid en overgeven omdat u mogelijk moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel,
- als u klachten krijgt van een laag natriumgehalte in het bloed (hyponatriëmie) of van een aandoening die "syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon" wordt genoemd, waaronder hoofdpijn, vermoeidheid, epileptische aanvallen of coma. Regelmatige controle van het serumnatriumgehalte wordt aanbevolen tijdens de behandeling met Javlor.

- als u andere geneesmiddelen gebruikt die genoemd zijn in "Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?" hieronder,
- als u last heeft van verstopping of als u wordt behandeld met geneesmiddelen tegen de pijn (opioïden), of als u een abdominale kanker heeft, of als u eerder een abdominale chirurgie onderging. Verstopping (obstipatie) is een zeer vaak voorkomende bijwerking van Javlor. Om verstopping tegen te gaan kunt u laxeremiddelen toegediend krijgen.
- Als u graag een kind wilt (zie de belangrijke aanbevelingen voor mannen en vrouwen in "Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid" hieronder).

Uw aantal bloedcellen zal regelmatig gecontroleerd worden voor en tijdens de behandeling, omdat een laag aantal bloedcellen een zeer vaak voorkomende bijwerking met Javlor is.

Intrathecale toediening van dit middel kan dodelijk zijn. U mag dit middel niet intrathecally (binnen de hersen-/ruggenmergvlies) toegediend krijgen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Javlor is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Javlor nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

In het bijzonder moet u uw arts vertellen als u geneesmiddelen inneemt die een van de volgende werkzame bestanddelen bevatten:

- ketoconazol en itraconazol, gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties,
- opioïden, gebruikt voor de behandeling van pijn,
- ritonavir, gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie,
- doxorubicine, gepegyleerde liposomale doxorubicine, paclitaxel en docetaxel gebruikt voor de behandeling van sommige vormen van kanker,
- rifampicine, gebruikt bij de behandeling van tuberculose of meningitis,
- kruidenpreparaat met hypericum perforatum (Sint-Janskruid) gebruikt voor de behandeling van lichte tot matige depressie.

Of als u geneesmiddelen gebruikt waarvan bekend is dat ze veranderingen in het elektrocardiogram (ECG) veroorzaken, vooral geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze "verlenging van het QT-interval" veroorzaken.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

U dient het uw arts te vertellen als u pompelmoessap drinkt aangezien dit het effect van Javlor kan versterken.

U moet ook water drinken en voedsel eten dat rijk aan vezels is.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Indien u een vruchtbare vrouw of man bent, moet u een passende en doeltreffende anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling en gedurende enige tijd na het einde van de behandeling. Als u een man bent, geldt dit gedurende 4 maanden na de laatste dosis Javlor. Als u een vrouw bent, geldt dit gedurende 7 maanden na de laatste dosis Javlor.

#### *Zwangerschap*

U moet Javlor niet toegediend krijgen als u zwanger bent, tenzij het absoluut noodzakelijk is.

Als u zwanger wordt tijdens de behandeling, moet u worden geïnformeerd over het risico voor het ongeboren kind en moet u zorgvuldig worden gecontroleerd.

### *Borstvoeding*

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Javlor.

### *Vruchtbaarheid*

Als u vader wil worden van een kind, moet u advies inwinnen bij uw arts. U kunt advies vragen over het bewaren van sperma voordat u begint met uw behandeling. Er is namelijk een mogelijkheid dat u door de behandeling met vinflunine onvruchtbaar wordt en dat dit onomkeerbaar is.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Javlor kan bijwerkingen veroorzaken zoals vermoeidheid, duizeligheid, draaiduizeligheid (vertigo), problemen met uw gezichtsvermogen en flauwvallen. Bestuur geen voertuig en gebruik geen machines zonder advies van uw arts.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

### **Dosering**

De aanbevolen dosering bij volwassen patiënten is 320 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak (dit wordt berekend door de arts op basis van uw gewicht en uw lengte). De behandeling wordt elke 3 weken herhaald.

Aanpassing van de dosis op basis van leeftijd is niet nodig voor patiënten jonger dan 75 jaar. Uw arts zal uw dosis aanpassen als u 75 jaar of ouder bent.

Uw arts zal ook de startdosis van Javlor aanpassen, op basis van uw fysieke toestand en in specifieke situaties:

- als u eerder bestraling van het bekken heeft gehad
- als u matige tot ernstige nierproblemen heeft
- als u leverproblemen heeft.

Gedurende de behandeling kan uw arts de dosis van Javlor verlagen en de behandeling uitstellen of onderbreken als u bepaalde bijwerkingen ondervindt.

### **Javlor toediening**

Javlor MOET ALLEEN intraveneus worden toegediend.

Javlor zal u worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (gekwalficeerd in het gebruik van kankermedicijnen in gespecialiseerde zorgcentra) als intraveneus infuus (infuus in de ader) gedurende 20 minuten.

Javlor is een concentraat dat voorafgaand aan de toediening moet worden verdund.

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Dit geneesmiddel wordt toegediend door uw arts of verpleegkundige. In het geval dat u te veel krijgt (een overdosis), zal uw arts u controleren op bijwerkingen.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Het is heel belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel mist. Als u een afspraak mist, **bel dan meteen uw arts** om uw afspraak te verzetten.

### **Als u stopt met het gebruiken van dit middel**

Uw arts zal beslissen wanneer u de behandeling moet stoppen. Als u de behandeling voortijdig wilt stoppen, moet u de andere behandelingsmogelijkheden met uw arts bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Vertel uw arts onmiddellijk** als u een of meer van de volgende ernstige bijwerkingen ontwikkelt tijdens de behandeling met Javlor:

- koorts en/of rillingen; dit kunnen infectieverschijnselen zijn
- pijn op de borst; dit kan duiden op een hartaanval
- verstopping die aanhoudt ondanks behandeling met laxeremiddelen
- neurologische klachten die een teken kunnen zijn van “posterieur reversibel encefalopathiesyndroom”: zwelling van de hersenen met meestal tijdelijke effecten zoals hoofdpijn, veranderde mentale status die kan leiden tot verwardheid en coma, stuipen, zichtveranderingen, hoge bloeddruk, misselijkheid en braken (zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”)

**Andere bijwerkingen kunnen omvatten:**

**Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers**

- buikpijn, misselijkheid, braken
- verstopping, diarree
- ontsteking van het slijmvlies van de mond (stomatitis)
- vermoeidheid (asthenie), spierpijn (myalgie)
- gebrek aan gevoel bij aanraking door zenuwbeschadiging (perifere sensorische neuropathie)
- gewichtsafname, verminderde eetlust
- haarverlies (alopecia)
- reacties op de injectieplaats (pijn, roodheid, zwelling)
- koorts
- lage aantallen witte bloedcellen, rode bloedcellen en/of bloedplaatjes (waargenomen in bloedtesten)
- lage natriumspiegels in het bloed (hyponatriëmie) bij bloedonderzoek.

**Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers**

- infecties (neutropene infectie, febriele neutropenie, infecties (viraal, bacterieel, schimmel)) met klachten zoals hoge koorts en verslechtering van de algemene gezondheid
- rillingen, overmatig zweten (hyperhidrose), pijn
- allergie (overgevoeligheid), uitdroging, hoofdpijn, huiduitslag, jeuk (pruritus), urticaria
- verlies van beweging in de darmspieren (ileus), problemen met de spijsvertering (dyspepsie), slikproblemen (dysfagie), mondaandoeningen (pijn in de mond, op de tong en kiespijn), verandering van de smaak
- spierzwakte, pijn in de kaak, pijn in de ledematen, rugpijn, pijn in de gewrichten, spierpijn, botpijn, oorpijn
- duizeligheid, slaperigheid, voorbijgaand bewustzijnsverlies (flauwvallen)
- problemen met lichaamsbewegingen door zenuwbeschadiging (neuropathie) en zenuwpijn (neuralgie)
- snelle hartslag (tachycardie), verhoogde bloeddruk, verlaagde bloeddruk
- ademhalingsproblemen (dyspneu), hoesten, borstpijn
- zwelling van uw armen, handen, voeten, enkels, benen en andere lichaamsdelen (oedeem)
- ontsteking van de aderen (flebitis) en vorming van bloedstolsels in de bloedvaten (veneuze trombose).

**Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers**

- bloedinfectie met een laag gehalte aan witte bloedcellen (neutropene sepsis)
- gezichtsstoornissen
- droge huid, roodheid van de huid (erytheem)
- zenuwschade met als gevolg spiercontractie stoornissen (perifere motorische neuropathie)

- ontsteking van de buis die naar de maag leidt (oesofagitis), pijn bij het slikken (odynofagie), keelpijn (faryngolaryngeale pijn), tandvleesaandoeningen
- gewichtstoename
- problemen bij het plassen die erop kunnen wijzen dat de nieren niet goed werken (nierfalen)
- rinkelen of suizen in de oren (tinnitus)
- verhoogde leverenzymen (transaminasen) waargenomen in bloedtesten
- “Syndroom van overmatige antidiuretisch hormoon secretie”, een aandoening die lage natriumspiegels in het bloed veroorzaakt
- tumorpijn
- draaierig gevoel (vertigo)
- hartaanval (myocardinfarct), verminderde bloedtoevoer (myocardischemie)
- ademhalingsmoeilijkheden, wat het verschijnsel kan zijn van een aandoening die bekend staat als acuut ademnoodsyndroom en ernstig en levensbedreigend kan zijn.
- extravasatie (wanneer een geneesmiddel dat normaal gezien in een ader wordt geïnjecteerd, lekt of per ongeluk in het weefsel rondom de ader wordt geïnjecteerd, waar het ernstige schade kan veroorzaken)

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de injectieflacon en de kartonnen omdoos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Het is zeer onwaarschijnlijk dat u gevraagd zal worden om dit geneesmiddel zelf te bewaren. De bewaaromstandigheden zijn beschreven in de rubriek bedoeld voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

### *Ongeopende injectieflacons*

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

### *Verdunde oplossing*

De verdunde oplossing moet onmiddellijk gebruikt worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is vinflunine. Elke ml concentraat bevat 25 mg vinflunine (als bitartraat).  
Eén injectieflacon van 2 ml bevat 50 mg vinflunine (als bitartraat).  
Eén injectieflacon van 4 ml bevat 100 mg vinflunine (als bitartraat).  
Eén injectieflacon van 10 ml bevat 250 mg vinflunine (als bitartraat).

- De andere stof in dit middel is water voor injecties.

### **Hoe ziet Javlor eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Javlor is een heldere, kleurloze tot licht gele oplossing. Het wordt geleverd in kleurloze glazen injectieflacons die worden afgesloten door een rubberen stop en een aluminium flip-off verzegeling met gele dop voor 2 ml injectieflacon, roze dop voor 4 ml injectieflacon of oranje dop voor 10 ml injectieflacon van concentraat. Elke verpakking bevat 1 of 10 injectieflacons. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Frankrijk

### **Fabrikant**

FAREVA PAU  
FAREVA PAU 1  
Avenue du Béarn  
64320 Idron  
Frankrijk

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ**

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

<----->

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel of beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

### **GEBRUIKSAANWIJZING**

#### Algemene voorzorgsmaatregelen voor bereiding en toediening.

Vinflunine is een cytotoxisch geneesmiddel tegen kanker en net als bij andere mogelijk toxische middelen is voorzichtigheid geboden bij het hanteren van Javlor. De procedure voor de juiste hantering en verwijdering van geneesmiddelen tegen kanker dient te worden gevolgd. Alle overhevelingprocedures vereisen een nauwlettend gebruik van aseptische technieken, bij voorkeur met gebruik van een veiligheidskap met verticale laminaire flow. Javlor oplossing voor infusie dient uitsluitend te worden bereid en toegediend door personeel dat speciaal is getraind in het werken met cytotoxische middelen. Zwanger personeel mag niet met Javlor werken. Het gebruik van handschoenen, beschermbrillen en beschermende kleding wordt aanbevolen. Indien de oplossing in contact komt met de huid, dient deze onmiddellijk grondig te worden gewassen met water en zeep. Indien het in contact komt met de slijmvliezen, dienen deze grondig met water te worden gespoeld.

### Verdunning van het concentraat

Het volume Javlor (concentraat) overeenkomend met de berekende dosis vinflunine moet worden gemengd in een 100 ml zak natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie. Glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie kan eveneens worden gebruikt. De verdunde oplossing dient beschermd te worden tegen licht tot de toediening (zie rubriek 6.3).

### Wijze van toediening

Javlor is **UITSLUITEND** voor intraveneus gebruik.

Javlor is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Na verdunning van het Javlor concentraat, zal de Javlor oplossing voor infusie als volgt worden toegediend:

- Een veneuze toegang moet worden klaargemaakt voor een 500 ml zak natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie in een grote vene, bij voorkeur in de bovenkant van de onderarm of met gebruik van een centrale lijn. De aders van de handrug en aders die dicht bij de gewrichten liggen, moeten worden vermeden.
- De intraveneuze infusie moet gestart worden met de helft van de 500 ml zak natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of de glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie, d.w.z. 250 ml, met een vrije flowsnelheid om de ader te spoelen.
- De Javlor oplossing voor infusie moet worden ‘piggy-backed’ aan de zijpoort die zich het dichtst bij de 500 ml zak bevindt om Javlor verder te verdunnen tijdens de toediening.
- De Javlor oplossing voor infusie moet worden toegediend gedurende 20 minuten.
- De doorgankelijkheid moet regelmatig worden beoordeeld en extravasatiemaatregelen moeten worden gehandhaafd gedurende de infusie.
- Na voltooiing van de infusie, moet de resterende 250 ml van de natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of van de glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie worden toegediend met een flowsnelheid van 300 ml/uur. Om de ader te spoelen, dient toediening van Javlor oplossing voor infusie altijd te worden gevolgd door ten minste hetzelfde volume natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie of glucose 50 mg/ml (5%) oplossing voor infusie.

### Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften voor cytotoxische geneesmiddelen.

### Bewaaromstandigheden

*Ongeopende injectieflacons*

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

### *Verdunde oplossing:*

De chemische en fysische in-use stabiliteit is voor de verdunde oplossing als volgt aangetoond:

- beschermd tegen licht in polyethyleen of polyvinylchloride infuuszakken maximaal 6 dagen in de koelkast (2 °C-8 °C), of maximaal 24 uur bij 25 °C.
- blootgesteld aan licht in polyethyleen of polyvinylchloride infususets bij 25 °C gedurende maximaal 1 uur.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk na verdunning te worden gebruikt.

Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt is de gebruiker verantwoordelijk voor de in-use opslagtijden en -condities voorafgaand aan gebruik; dit is normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij verdunning is uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.