

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Javlor 25 mg/ml concentrat pentru soluția perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de concentrat conține 25 mg vinflunină (sub formă de ditartrat).

Un flacon a 2 ml concentrat conține 50 mg vinflunină (sub formă de ditartrat).

Un flacon a 4 ml concentrat conține 100 mg vinflunină (sub formă de ditartrat).

Un flacon a 10 ml concentrat conține 250 mg vinflunină (sub formă de ditartrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluție transparentă, incoloră până la galben pal.

4. date clinice

4.1 Indicații terapeutice

Javlor este indicat în monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu carcinom cu celule tranziționale, în stadiu avansat sau metastazat, la nivelul tubului urotelial, după eșecul regimului anterior pe bază de platină.

Eficacitatea și siguranța vinfluninei nu au fost studiate la pacienții cu status de performanță ≥ 2 .

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu vinflunină trebuie inițiat sub supravegherea atentă a unui medic specializat în utilizarea chimioterapiei anticanceroase și este destinat doar secțiilor specializate în administrarea chimioterapiei antineoplazice.

Înainte de fiecare ciclu de tratament, trebuie efectuată o monitorizare adecvată a hemogramei complete pentru a verifica numărul absolut de neutrofile (ANC), trombocite și hemoglobină, deoarece neutropenia, trombocitopenia și anemia sunt reacții adverse frecvente ale vinfluninei.

Doze

Doza recomandată este de 320 mg/m² vinflunină, sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 20 minute, la intervale de 3 săptămâni.

În cazul unui status de performanță WHO/ECOG (SP) 1 sau SP 0 și înainte de iradierea pelvisului, tratamentul trebuie inițiat cu o doză de 280 mg/m². Dacă nu se observă apariția unei toxicități hematologice în timpul primului ciclu de tratament, ce ar impune amânarea tratamentului sau reducerea dozei, doza inițială va fi mărită la 320 mg/m², la intervale de 3 săptămâni pentru următoarele cicluri de tratament.

Medicație recomandată administrată concomitent

După fiecare administrare de vinflunină, se recomandă utilizarea laxativelor și a măsurilor dietetice, inclusiv hidratarea orală, pentru o perioadă cuprinsă între 1 și 5 sau 7 zile pentru a preveni constipația (vezi pct. 4.4).

Întârzierea dozei sau întreruperea administrării din cauza toxicității

Tabelul 1: Întârzierea dozei pentru ciclurile următoare datorită toxicității

Toxicitate	Ziua 1 de administrare a tratamentului
Neutropenie (ANC < 1 000 /mm ³) sau Trombocitopenie (numărul trombocitelor < 100 000/mm ³)	- Întârziere până la recuperare (ANC ≥ 1 000/mm ³ și numărul trombocitelor ≥ 100 000/mm ³) și ajustați doza dacă este cazul (vezi tabelul 2) - Întreruperea administrării dacă recuperarea nu a avut loc în decurs de 2 săptămâni
Toxicitatea organului: moderată, severă sau punând în pericol viața	- Întârziere până la recuperare în cazul unei toxicități reduse sau în cazul lipsei toxicității sau până la gradul inițial și ajustați doza dacă este cazul (vezi tabelul 2) - Întreruperea administrării dacă recuperarea nu a avut loc în decurs de 2 săptămâni
Cardiopatie ischemică la pacienți cu antecedente de infarct miocardic sau angină pectorală	- - Întreruperea administrării

Ajustările dozelor în funcție de toxicitate

Tabelul 2: Ajustarea dozei în funcție de toxicitate

Toxicitate (NCI CTC v 2.0)*	Modificarea dozei				
	Doza inițială de vinflunină de 320 mg/m ²			Doza inițială de vinflunină de 280 mg/m ²	
	Primul eveniment	Al doilea eveniment consecutiv	Al treilea eveniment consecutiv	Primul eveniment	Al doilea eveniment consecutiv
Neutropenie gradul 4 (ANC < 500/mm ³) > 7 zile Neutropenie febrilă (ANC < 1 000/mm ³ și febră ≥ 38,5 °C) Mucozită sau constipație gradul 2 ≥ 5 zile sau de grad ≥ 3 cu orice durată ¹ Orice altă toxicitate cu gradul ≥ 3 (severă sau care pune în pericol viața) (cu excepția gradului 3, caracterizat prin vărsături sau greață)	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Întreruperea definitivă a tratamentului	250 mg/m ²	Întreruperea definitivă a tratamentului

*Institutul Oncologic Național, Criterii de toxicitate comune versiunea 2.0 (NCI-CTC v 2.0)

¹ Constipația NCI CTC de gradul 2 necesită laxative. Gradul 3 înseamnă o constipație puternică ce necesită o evacuare manuală sau o clismă. Gradul 4 este definită ca o obstrucție sau megacolon toxic. Mucozita de gradul 2 este definită ca „moderată”, cea de gradul 3 este „severă”, iar cea de gradul 4 „pune viața în pericol”

² Greața NCI CTC de gradul 3 este definită ca o cantitate nesemnificativă, necesitând fluide administrate intravenos.. Vărsăturile de gradul trei înseamnă ≥ 6 episoade în 24 de ore în timpul pretratamentului sau necesitatea de fluide administrate intravenos.

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență hepatică

S-a efectuat un studiu de fază I privind farmacocinetica și toleranța la pacienții cu funcții hepatice modificate (vezi secțiunea 5.2). Farmacocinetica vinfluninei nu a fost modificată la pacienții respectivi, totuși în funcție de modificările parametrilor biologici hepatici determinate de administrarea vinfluninei (gama glutamil-transferază (GGT), transaminaze, bilirubină), recomandările privind dozajul sunt următoarele:

- Nu este necesară nicio ajustare a dozei la următorii pacienți:
 - cei cu un timp de protrombină $> 70\%$ VN (valoarea normală) și care prezintă cel puțin unul dintre următoarele criterii: [LSVN (Limita superioară a valorii normale) $<$ bilirubina $\leq 1,5 \times \text{LSVN}$ și/sau $1,5 \times \text{LSVN} <$ transaminazele $\leq 2,5 \times \text{LSVN}$ și/sau $\text{LSVN} <$ GGT $\leq 5 \times \text{LSVN}$].
 - cei cu transaminaze $\leq 2,5 \times \text{LSVN}$ ($< 5 \times \text{LSVN}$ numai în cazul metastazelor hepatice)
- Doza recomandată de vinflunină este de 250 mg/m^2 administrată o dată la 3 săptămâni la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A în clasificarea Child-Pugh) sau la pacienții cu un timp de protrombină $\geq 60\%$ VN și $1,5 \times \text{LSVN} \leq$ bilirubina $\leq 3 \times \text{LSVN}$ și care prezintă cel puțin unul dintre următoarele criterii: [transaminazele $> \text{LSVN}$ și/sau GGT $> 5 \times \text{LSVN}$].
- Doza recomandată de vinflunină este de 200 mg/m^2 administrată o dată la 3 săptămâni la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Clasa B în clasificarea Child-Pugh) sau la pacienții cu un timp de protrombină $\geq 50\%$ VN și bilirubina $> 3 \times \text{LSVN}$ și transaminazele $> \text{LSVN}$ și GGT $> \text{LSVN}$.

Vinflunina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C în clasificarea Child-Pugh) sau la pacienții cu un timp de protrombină $< 50\%$ VN sau cu bilirubina $> 5 \times \text{LSVN}$ sau cu transaminaze izolate $> 2,5 \times \text{LSVN}$ ($\geq 5 \times \text{LSVN}$ numai în cazul metastazelor hepatice) sau cu GGT $> 15 \times \text{LSVN}$.

Pacienți cu insuficiență renală

În cadrul studiilor clinice, pacienții cu ClCr (clearance-ul creatininei) $> 60 \text{ ml/min}$ au fost incluși și tratați cu dozelor recomandate.

La pacienții cu insuficiență renală moderată ($40 \text{ ml/min} \leq \text{ClCr} \leq 60 \text{ ml/min}$), doza recomandată este de 280 mg/m^2 , la intervale de 3 săptămâni.

La pacienții cu insuficiență renală severă ($20 \text{ ml/min} \leq \text{ClCr} < 40 \text{ ml/min}$), doza recomandată este de 250 mg/m^2 , la intervale de 3 săptămâni (vezi pct. 5.2).

Pentru ciclurile următoare, doza trebuie ajustată în caz de evenimente toxice, conform tabelului 3 prezentat mai jos.

Pacienți vârstnici (≥ 75 de ani)

Nu este necesară o modificare a dozei asociată vârstei la pacienții sub 75 de ani (vezi secțiunea 5.2).

Dozele recomandate la pacienții de la 75 de ani în sus sunt următoarele:

- la pacienții de la 75 de ani în sus, dar sub 80 de ani, doza de vinflunină care trebuie administrată este de 280 mg/m^2 o dată la 3 săptămâni;
- la pacienții de 80 de ani și peste 80 de ani, doza de vinflunină care trebuie administrată este de 250 mg/m^2 o dată la 3 săptămâni.

Pentru alte cicluri, doza trebuie ajustată în eventualitatea toxicităților, după cum se arată în tabelul 3 de mai jos:

Tabelul 3: Ajustarea dozei datorată toxicității la pacienții vârstnici sau cu insuficiență renală

Toxicitate (NCI CTC v 2.0)*	Modificarea dozei			
	Doză inițială de vinflunină de 280 mg/m ²		Doză inițială de vinflunină de 250 mg/m ²	
	Primul eveniment	Al doilea eveniment consecutiv	Primul eveniment	Al doilea eveniment consecutiv
Neutropenie gradul 4 (ANC < 500/mm ³) > 7 zile	250 mg/m ²	Întreruperea definitivă a tratamentului	225 mg/m ²	Întreruperea definitivă a tratamentului
Neutropenie febrilă (ANC < 1 000/mm ³ și febră ≥ 38,5 °C)				
Mucozită sau constipație gradul 2 ≥ 5 zile sau gradul ≥ 3 orice durată				
Orice altă toxicitate cu gradul ≥ 3 (severă sau care pune în pericol viața) (cu excepția gradului 3 caracterizat prin vărsături sau greață ²)				

*Institutul Oncologic Național, Criterii de toxicitate comune versiunea 2.0 (NCI-CTC v 2.0)

¹ Constipația NCI CTC de gradul 2 necesită laxative. Gradul 3 înseamnă o constipație puternică ce necesită o evacuare manuală sau o clismă. Gradul 4 este definită ca o obstrucție sau megacolon toxic. Mucozita de gradul 2 este definită ca „moderată”, cea de gradul 3 este „severă”, iar cea de gradul 4 „pune viața în pericol”

² Greața NCI CTC de gradul 3 este definită ca o cantitate ne semnificativă, necesitând fluide administrate intravenos. Vărsăturile de gradul trei înseamnă ≥ 6 episoade în 24 de ore în timpul pretratamentului sau necesitatea de fluide administrate intravenos.

Copii și adolescenți

Nu există indicații relevante privind utilizarea Javlor la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Precauții care trebuie aplicate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Javlor trebuie diluat înainte de administrare. Javlor este destinat unei singure utilizări.

Vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind diluarea înainte de administrarea medicamentului.

Javlor TREBUIE administrat EXCLUSIV intravenos.

Javlor trebuie administrat sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 20 minute și NU administrat intravenos în bolus.

Pentru administrarea vinfluninei pot fi folosite fie linii periferice fie un cateter central. Vinflunina poate provoca iritație venoasă dacă medicamentul este perfuzat într-o venă periferică (vezi pct. 4.4). În cazul unor vene sclerozate sau de mici dimensiuni, limfedemului sau puncționării recente a aceluiași vene, utilizarea unui cateter central este soluția optimă. Pentru evitarea extravazării, este important ca acul să fie introdus corect înainte de începerea perfuzării.

Pentru a spăla vena, administrarea Javlor diluat trebuie întotdeauna urmată de perfuzarea unui volum cel puțin egal de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau de glucoză 50 mg/ml (5%).

Vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind administrarea medicamentului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau alți alcaloizi din vinca.

Infecții recente (în decurs de 2 săptămâni) sau acute severe.

Valoarea inițială a ANC $< 1\,500/\text{mm}^3$ pentru prima administrare, valoarea inițială ANC $< 1\,000/\text{mm}^3$ pentru administrările ulterioare (vezi pct 4.4)

Numărul trombocitelor $< 100\,000/\text{mm}^3$ (vezi pct 4.4)

Alăptare (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Toxicitate hematologică

Neutropenia, leucopenia, anemia și trombocitopenia sunt reacții adverse frecvente ale vinfluninei. Trebuie efectuată o monitorizare adecvată a hemogramei complete pentru verificarea numărului absolut de neutrofile (ANC), trombocite și hemoglobină înainte de fiecare perfuzie cu vinflunină (vezi secțiunea 4.3).

Administrarea de vinflunină este contraindicată la pacienți cu valoarea inițială ANC $< 1\,500/\text{mm}^3$ sau cu numărul trombocitelor $< 100\,000/\text{mm}^3$. Pentru administrările ulterioare, vinflunina este contraindicată la pacienți cu valoarea inițială ANC $< 1\,000/\text{mm}^3$ sau numărul trombocitelor $< 100,000/\text{mm}^3$

Doza recomandată trebuie redusă la pacienții cu toxicitate hematologică (vezi pct. 4.2).

Tulburări gastro-intestinale:

Cazuri de constipație de gradul ≥ 3 au apărut la 15,3% din pacienții tratați. Constipația NCI CTC de gradul 3 este definită ca o constipație puternică ce necesită o evacuare manuală sau o clismă. Constipația de gradul 4 este definită ca o obstrucție sau megacolon toxic. Constipația este reversibilă și poate fi prevenită prin folosirea măsurilor dietetice speciale, cum ar fi hidratarea orală și consumul de fibre și administrarea de laxative stimulente sau care înmoaie scaunul pentru o perioadă cuprinsă între 1 și 5 sau 7 zile de la debutul ciclului de tratament. Pacienții cu risc mare de constipație (tratament concomitent cu opioide, carcinom peritoneal, masă abdominală, anterior unor intervenții chirurgicale majore la nivelul abdomenului) trebuie tratați cu un laxativ osmotice din ziua 1 până în ziua 7 de tratament, o dată pe zi, înainte de micul dejun.

În cazul constipației de gradul 2, definită ca una care necesită laxative cu durată de 5 zile sau mai mult, sau de grad ≥ 3 cu orice durată, doza de vinflunină trebuie ajustată (vezi pct. 4.2).

În cazul unei toxicități gastro-intestinale de grad ≥ 3 (cu excepția vărsăturilor și senzației de greață) sau a mucozitei (gradul 2 cu durate de 5 zile sau mai mult, sau grad ≥ 3 cu orice durată), se impune ajustarea dozei. Gradul 2 este definit ca toxicitate „moderată”, gradul 3 ca toxicitate „severă”, iar gradul 4 este toxicitatea care „pune viața în pericol” (vezi tabelul 2 de la pct. 4.2).

Tulburări cardiace

După administrarea vinfluninei s-au observat câteva cazuri de prelungire a intervalului QT. Acest efect poate determina un risc crescut de aritmii ventriculare, *deși* nu au fost observate aritmii ventriculare la administrarea vinfluninei. Totuși, Javlor trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu risc proaritmie crescut (de exemplu cu insuficiență cardiacă congestivă, antecedente cunoscute de prelungire a intervalului QT, hipokaliemie) (vezi pct. 4.8). Nu se recomandă folosirea concomitentă a două sau mai multe medicamente care determină prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.5).

Se recomandă prudență deosebită în cazul administrării vinfluninei la pacienții cu antecedente de infarct miocardic/ischemie sau angină pectorală (vezi pct. 4.8). Evenimentele cardiace ischemice pot apărea mai ales la pacienții cu afecțiuni cardiace subiacente. Prin urmare, pacienții cărora li se administrează Javlor, trebuie monitorizați atent de către medic pentru depistarea producerii evenimentelor cardiace. Sunt necesare măsuri de precauție la pacienții cu antecedente de boli cardiace, iar raportul beneficiu/risc trebuie evaluat periodic, cu atenție. Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu vinflunină la pacienții la care se produce ischemie cardiacă.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (PRES)

Au fost observate cazuri de PRES după administrarea de vinflunină.

Simptomele clinice tipice sunt variate: neurologice (cefalee, confuzie, crize convulsive tulburări de vedere), sistemice (hipertensiune arterială) și gastro-intestinale (greață, vărsături).

Semnele radiologice constau în modificări ale substanței albe în regiunea posterioară a encefalului.

La pacienții care prezintă simptome de PRES trebuie monitorizată tensiunea arterială. Pentru confirmarea diagnosticului se recomandă utilizarea tehnicilor imagistice pentru vizualizarea encefalului.

Semnele clinice și radiologice se remit rapid, de obicei, fără sechele, după întreruperea tratamentului. Întreruperea tratamentului cu vinflunină trebuie luată în considerare la pacienții care prezintă semne neurologice de PRES (vezi pct 4.8).

Hiponatremie

Hiponatremie severă, inclusiv cazurile provocate de sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH), a fost observată la utilizarea vinfluninei (vezi pct. 4.8). Așadar, în timpul tratamentului cu vinflunină este recomandată monitorizarea periodică a concentrației serice de sodiu.

Insuficiență hepatică

Doza recomandată trebuie redusă la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Doza recomandată trebuie redusă la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă (vezi pct. 4.2).

Pacienți vârstnici (≥ 75 de ani)

Doza recomandată trebuie redusă la pacienții de la 75 de ani în sus (vezi secțiunea 4.2).

Interacțiuni

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a vinfluninei cu inhibitori sau inductori CYP3A4 cu potență mare (vezi pct. 4.5).

Administrare

Administrarea intratecală a Javlor poate conduce la apariția decesului.

Dacă este perfuzată printr-o venă periferică, vinflunina poate induce gradul 1 (22% din pacienți, 14,1% din ciclurile de tratament), gradul 2 (11,0% din pacienți, 6,8% din cicluri) sau gradul 3 (0,8% din pacienți, 0,2% din cicluri) de iritație venoasă. Toate cazurile s-au rezolvat rapid, fără a fi nevoie de întreruperea tratamentului. Trebuie respectate instrucțiunile de administrare, așa cum sunt prezentate la punctul 6.6.

Contracepție

Pacienții de sex masculin și feminin de vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 4 luni, respectiv 7 luni după ultima administrare de vinflunină (vezi pct. 4.6).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Studiile *in vitro* evidențiază faptul că vinflunina nu prezintă nici efecte inductoare asupra CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4 și nici efecte inhibitoare asupra CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4.

Studiile *in vitro* au indicat că vinflunina este un substrat Pgp ca alți alcaloizi din vinca, dar cu o afinitate mai mică. Prin urmare, riscurile de interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic sunt puțin probabile.

Nu au fost observate interacțiuni farmacocinetice la pacienții tratați cu vinflunină în asociere cu cisplatină, carboplatină, capecitabină sau gemcitabină.

Nu s-a observat nicio interacțiune farmacocinetică la pacienți când vinflunina a fost administrată în combinație cu doxorubicina. Totuși, această combinație a fost asociată cu un risc deosebit de ridicat de toxicitate hematologică.

Un studiu de fază I de evaluare a efectului tratamentului cu ketoconazol (un inhibitor potent al CYP3A4) asupra caracteristicilor farmacocinetice ale vinfluninei a indicat faptul că administrarea concomitentă a ketoconazolului (doză zilnică de 400 mg oral timp de 8 zile) a determinat o creștere de 30% și 50% a expunerii sanguine la vinflunină, respectiv la metabolitul său, 4-O-deacetil-vinflunin (DVFL).

Prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a vinfluninei și a inhibitorilor (cum ar fi ritonavir, ketoconazol, itraconazol și suc de grapefruit) sau a inductorilor (cum ar fi rifampicina și *Hypericum perforatum* (sunătoare)) potenți ai CYP3A4, deoarece aceștia pot crește sau reduce concentrațiile vinfluninei și ale DVFL (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Trebuie evitată folosirea concomitentă a vinfluninei cu alte medicamente care determină prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4).

S-a observat o interacțiune farmacocinetică între vinflunină și doxorubicina pegilată/lipozomală, determinând o creștere aparentă între 15% și 30% a expunerii la vinflunină și o scădere aparentă de 2-3 ori a ASC a doxorubicinei, în timp ce pentru doxorubicinol, concentrațiile metabolitului nu au fost afectate. Potrivit studiului *in vitro*, asemenea modificări ar putea avea legătură cu adsorbția vinfluninei la nivelul lipozomilor și cu o distribuție sanguină modificată a ambilor compuși. Prin urmare, este necesară prudență în cazul utilizării acestui tip de asociere.

În cadrul unui studiu *in vitro*, a fost sugerată o posibilă interacțiune (inhibarea ușoară a metabolizării vinfluninei) cu paclitaxel și docetaxel (substraturi CYP3) . Până în prezent, nu s-au efectuat studii clinice specifice privind asocierea vinfluninei cu acești compuși.

Folosirea concomitentă a opioidelor ar putea crește riscul apariției constipației.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Din cauza potențialului genotoxic al vinfluninei (vezi pct. 5.3), pacienții de sex masculin și feminin trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate și eficiente în timpul tratamentului și până la 4 luni după tratament, în cazul bărbaților, și până la 7 luni după tratament, în cazul femeilor.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea vinfluninei la femeie gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte embriotoxice și teratogene (vezi pct. 5.3). Pe baza rezultatelor studiilor efectuate la animale și a acțiunii farmacologice a medicamentului, există un risc potențial de apariție a anomaliilor embrionare și fetale.

Prin urmare, vinflunina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului, trebuie informată cu privire la riscurile la care este supus fătul și trebuie monitorizată cu atenție. Trebuie avută în vedere consilierea genetică. De asemenea, consilierea genetică este recomandată și pacienților care doresc să aibă copii după finalizarea terapiei.

Femeile aflate la vârstă fertilă

Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 7 luni după tratament.

Alăptarea

Nu se cunosc date privind excreția vinfluninei sau a metabolizilor săi în laptele uman. Din cauza efectelor foarte nocive potențiale asupra sugarilor, alăptarea este contraindicată în timpul tratamentului cu vinflunină (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Pacienții trebuie sfătuiți înainte de tratament pentru conservarea spermei, întrucât există posibilitatea infertilității ireversibile provocate de terapia cu vinflunină.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pentru Javlor au fost raportate următoarele reacții adverse: fatigabilitate, amețeli, vertij, tulburări vizuale și sincopă (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie avertizați să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje fără recomandarea unui profesionist din domeniul sănătății.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cel mai frecvent întâlnite reacții adverse legate de tratament raportate în două studii clinice de fază II și într-un studiu clinic de fază III la pacienții cu carcinom urotelial cu celule tranziționale (450 de pacienți tratați cu vinflunină) au fost: tulburări hematologice, în principal neutropenie și anemie; tulburări gastro-intestinale, mai ales constipație, anorexie, greață, mucozită/stomatită, vărsături, dureri abdominale și diaree; și tulburări generale, cum ar fi astenie/oboseală.

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt prezentate în continuare clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de gravitate (NCI CTC versiunea 2.0). Frecvența reacțiilor adverse este definită conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); foarte rare ($< 1/10\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4 Reacții adverse observate la pacienții cu carcinom urotelial cu celule tranziționale tratați cu vinflunină

Clasa de aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse	Cel mai scăzut grad NCI per pacient (%)	
			Toate gradele	Grad 3-4
Infecții și infestări	Frecvente:	Infecție neutropenică	2,4	2,4
		Infecții (virale, bacteriene, fungice)	7,6	3,6
	Mai puțin frecvente	Sepsis neutropenic	0,2	0,2
Tumori benigne, maligne și nespecificate	Mai puțin frecvente	Durere de cauză tumorală ^a	0,2	0,2
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Neutropenie	79,6	54,6
		Leucopenie	84,5	45,2
		Anemie	92,8	17,3
		Trombocitopenie	53,5	4,9
	Frecvente	Neutropenie febrilă	6,7	6,7
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate	1,3	0,2

Clasa de aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse	Cel mai scăzut grad NCI per pacient (%)	
			Toate gradele	Grad 3-4
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH) ^a	0,4 ^b	0,4 ^b
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hiponatremie	39,8	11,7
		Scăderea apetitului	34,2	2,7
	Frecvente	Deshidratare	4,4	2,0
Tulburări psihice	Frecvente	Insomnie	5,1	0,2
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neuropatie senzorială periferică	11,3	0,9
	Frecvente	Sincopă	1,1	1,1
		Cefalee	6,2	0,7
		Amețeli	5,3	0,4
		Nevralgie	4,4	0,4
		Disgeuzie	3,3	0
		Neuropatie	1,3	0
	Mai puțin frecvente	Neuropatie motorie periferică	0,4	0
	Rare	Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă ^a	0,03 ^b	0,03 ^b
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente:	Tulburări vizuale	0,4	0
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Otalgii	1,1	0
	Mai puțin frecvente:	Vertij	0,9	0,4
		Tinitus	0,9	0
Tulburări cardiace	Frecvente	Tahicardie	1,8	0,2
	Mai puțin frecvente	Ischemie miocardică	0,7	0,7
		Infarct miocardic	0,2	0,2
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială	3,1	1,6
		Tromboza venoasă ^c	3,6	0,4
		Flebită	2,4	0
		Hipotensiune arterială	1,1	0,2
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Dispnee	4,2	0,4
		Tuse	2,2	0
	Mai puțin frecvente	Sindrom de detresă respiratorie acută	0,2	0,2
		Dureri faringolaringeale	0,9	0
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Constipație	54,9	15,1
		Dureri abdominale	21,6	4,7

Clasa de aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse	Cel mai scăzut grad NCI per pacient (%)	
			Toate gradele	Grad 3-4
		Vărsături	27,3	2,9
		Greață	40,9	2,9
		Stomatită	27,1	2,7
		Diaree	12,9	0,9
	Frecvente	Ileus	2,7	2,2
		Disfagie	2,0	0,4
		Afecțiuni bucale	4,0	0,2
		Dispepsie	5,1	0,2
	Mai puțin frecvente	Odinofagia	0,4	0,2
		Tulburări gastrice	0,8	0
		Esofagită	0,4	0,2
		Afecțiuni gingivale	0,7	0
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Alopecie	28,9	NA
	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie	1,8	0
		Urticarie	1,1	0
		Prurit	1,1	0
		Hiperhidroză	1,1	0
	Mai puțin frecvente	Xerodermie	0,9	0
		Eritem	0,4	0
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie	16,7	3,1
	Frecvente	Slăbiciune musculară	1,8	0,7
		Artralgie	7,1	0,4
		Dorsalgii	4,9	0,4
		Dureri la nivelul maxilarelor	5,6	0
		Dureri ale extremităților	2,4	0
		Dureri osoase	2,9	0
		Dureri musculoscheletice	2,7	0,2
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Insuficiență renală	0,2	0,2
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Astenie/oboseală	55,3	15,8
		Reacții la nivelul locului de punționare	26,4	0,4
		Febră	11,7	0,4
	Frecvente	Dureri toracice	4,7	0,9
		Frisoane	2,2	0,2
		Durere	3,1	0,2
		Edem	1,1	0
	Mai puțin frecvente	Extravazare	0,7	0

Clasa de aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse	Cel mai scăzut grad NCI per pacient (%)	
			Toate gradele	Grad 3-4
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Scădere în greutate	24,0	0,4
	Mai puțin frecvente	Creșterea valorii transaminazelor	0,4	0
		Creștere în greutate	0,2	0

^a reacții adverse raportate din experiența după punerea pe piață

^b frecvența calculată pe baza studiilor clinice non-TCCU

^c include: flebită (2,4%), tromboză venoasă profundă (0,4%), flebită superficială (0,2%), tromboflebită (0,2%) și tromboflebită superficială (0,2%).

Reacții adverse în cazul tuturor indicațiilor terapeutice

Reacțiile adverse care apar la pacienții cu carcinom urotelial cu celule tranziționale și la pacienții cu alte boli care nu sunt însoțite de această indicație și cu reacții potențial grave sau adverse, care sunt efecte de clasă ale alcaloizilor din Vinca, sunt prezentate în continuare:

Tulburări hematologice și limfatice

Neutropenia de grad 3/4 a fost observată la 43,8% din pacienți. Anemiile și trombocitopeniile severe au fost mai puțin frecvente (8,8% respectiv 3,1%). Neutropenia febrilă, definită prin ANC < 1000/mm³ și febră ≥ 38,5 °C, cu origine necunoscută, fără o infecție clinică documentată din punct de vedere microbiologic (NCI CTC versiunea 2.0) a fost observată la 5,2% din pacienți. Neutropenia de grad 3/4 a fost observată la 2,8% din pacienți.

Per global, 8 pacienți (0,6% din populația tratată) au decedat din cauza infecțiilor, complicații ale neutropeniei.

Tulburări gastro-intestinale

Constipația este un efect de clasă al alcaloizilor din Vinca: 11,8% din pacienți au prezentat constipație severă în timpul tratamentului cu vinflunină. Ileusul de grad 3/4 a fost raportat la 1,9% din pacienți, fiind reversibil prin îngrijire medicală. Constipația necesită îngrijire medicală (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale sistemului nervos

Neuropatia periferică senzorială este un efect de clasă al alcaloizilor din Vinca. Gradul 3 al bolii a fost raportat la 0,6% din pacienți. Toți pacienții au fost vindecați în timpul studiului.

A fost raportate cazuri rare de Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (vezi pct.4.4)

Tulburări cardiovasculare

Tulburările cardiace sunt recunoscute ca fiind efect de clasă ale alcaloizilor din Vinca. Infarctul miocardic și ischemia au fost raportate la 0,5% din pacienți, iar majoritatea acestora au prezentat antecedente cardiovasculare sau alți factori de risc. Un pacient a murit în urma infarctului miocardic iar un altul în urma unui stop cardiorespirator.

S-au observat câteva cazuri de prelungire a intervalului QT după administrarea de vinflunină.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Dispneea a apărut la 3,2% din pacienți, dar rar a fost severă (gradul 3/4: 1,2%).

Brohospasmul a fost raportat la un pacient tratat cu vinflunină pentru o altă indicație.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)

4.9 Supradozaj

Principala reacție toxică datorată unei supradoze cu vinflunină este mielosupresia, cu risc de infecție severă.

Nu se cunoaște niciun antidot pentru supradozajul de vinflunină. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie internat într-o unitate specializată, iar funcțiile vitale trebuie monitorizate cu atenție. Trebuie instituite alte măsuri adecvate, cum sunt transfuziile de sânge, administrarea de antibiotice și factori de creștere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți antineoplazici, alcaloizi din vinca și analogi, codul ATC: L01CA05

Mecanism de acțiune

Vinflunina se leagă de tubulină la nivelul sau în apropierea situsurilor de legare al Vinca, inhibând polimerizarea tubulinei în microtubuli, ceea ce determină supresia fusului de diviziune, întreruperea dinamicii microtubulilor, oprirea mitozei și apoptoza. *In vivo*, vinflunina prezintă o acțiune antitumorală semnificativă asupra unui spectru larg de xenogrefe umane la șoareci în ceea ce privește prelungirea perioadei de supraviețuire și a inhibării creșterii tumorii.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu clinic de fază III și două studii clinice de fază II sprijină utilizarea Javlor pentru tratarea carcinomului cu celule tranzitionale, în stadiu avansat sau metastazat, la nivelul tubului urotelial, ca terapie de linia a doua, după eșecul regimului pe bază de platină.

În cele două studii clinice, de fază II, deschise și multicentrice, cu un singur braț, au fost tratați cu vinflunină 202 pacienți.

În cadrul studiului clinic de fază III, deschis, multicentric, 253 de pacienți au fost randomizați pe tratament cu vinflunină + BSC (best supportive care - tratament simptomatic optim) și 117 pacienți au fost randomizați în brațul cu BSC. Durata medie globală de supraviețuire a fost de 6,9 luni (vinflunină + BSC) față de 4,6 luni (BSC), dar diferența nu a atins o valoare cu semnificație statistică; rata riscului (RR) 0,88 (ÎI 95% 0,69, 1,12). Cu toate acestea, s-a constatat un efect cu semnificație statistică asupra duratei de supraviețuire fără progresia bolii (progression free-survival - PFS). Valoarea mediană a PFS a fost de 3,0 luni (vinflunină + BSC) comparativ cu 1,5 luni (BSC) ($p=0,0012$).

Suplimentar, o analiză pre-specificată și multivariantă efectuată în cadrul populației ITT (în intenție de tratament) a demonstrat că vinflunina prezintă un efect terapeutic semnificativ din punct de vedere statistic ($p=0,036$) asupra gradului global de supraviețuire atunci când au fost luați în considerare factorii de prognostic (SP, implicarea viscerală, fosfatazele alcaline, hemoglobina, iradierea pelvisului); raportul riscului 0,77 (ÎI 95% 0,61, 0,98). De asemenea, s-a observat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește supraviețuirea globală ($p=0,040$) în cadrul populației eligibile (s-au exclus 13 pacienți cu încălcări semnificative clinic ale protocolului la momentul inițial, pacienți care nu s-au dovedit eligibili pentru tratament); raportul riscului 0,78 (ÎI 95% 0,61, 0,99). Aceasta este considerată populația cu cea mai mare relevanță pentru analiza eficacității, deoarece reflectă cel mai fidel populația căreia îi este destinat tratamentul.

Eficacitatea a fost demonstrată pentru ambele categorii de pacienți: pacienții care au utilizat sau care nu au utilizat anterior cisplatină.

În cadrul populației eligibile, analizele la nivel de subgrup, în conformitate cu medicația utilizată anterior (cisplatină comparativ cu BSC), efectuate asupra supraviețuirii globale (overall survival - OS) au prezentat o valoare a RR (ÎI 95%) = [0,64 (0,40 – 1,03); $p=0,0821$] în absența utilizării anterioare a cisplatinei, respectiv o valoare a RR (ÎI 95%) = [0,80 (0,60 – 1,06); $p=0,1263$] în cazul utilizării anterioare a cisplatinei. Atunci când se efectuează ajustarea conform factorilor de prognostic, analizele

valorii OS în cadrul subgrupurilor de pacienți cu sau fără utilizare anterioară a cisplatinei au prezentat o valoare a RR (Î 95%) = [0,53 (0,32 – 0,88); p=0,0143], respectiv o valoare a RR (Î 95%) = [0,70 (0,53 – 0,94); p=0,0174].

În analizele la nivel de subgrup, în conformitate cu medicația utilizată anterior (cisplatină comparativ cu BSC), efectuate asupra duratei de supraviețuire fără progresia bolii (PFS), rezultatele au fost următoarele: RR (Î 95%) = [0,55 (0,34 – 0,89); p=0,0129] în absența utilizării anterioare a cisplatinei, respectiv RR (Î 95%) = [0,64 (0,48 – 0,85); p=0,0040] în cazul utilizării anterioare a cisplatinei. Atunci când se efectuează ajustarea conform factorilor de prognostic, analizele valorii PFS în cadrul subgrupurilor de pacienți cu sau fără utilizare anterioară a cisplatinei au prezentat o valoare a RR (Î 95%) = [0,51 (0,31 – 0,86); p=0,0111], respectiv o valoare a RR (Î 95%) = [0,63 (0,48 – 0,84); p=0,0016].

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului are derogare de la obligația de a prezenta rezultatele studiilor cu Javlor la toate subgrupele de pacienți copii și adolescenți în tratament pentru carcinom de ureter și vezică urinară și carcinom de sân (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale vinfluninei sunt liniare în intervalul dozelor administrate pacienților bolnavi de cancer (între 30 mg/m² și 400 mg/m²).

Expunerea sanguină la vinflunină (ASC) este corelată în mod semnificativ cu gravitatea leucopeniei, neutropeniei și a stării de oboseală.

Distribuție

Vinflunina prezintă o legare în proporție moderată la nivelul proteinele plasmatică umane (67,2±1,1%), raportul dintre concentrația plasmatică și concentrația din sângele total fiind 0,80±0,12.

Legarea de proteinele plasmatică implică, în principal, lipoproteine cu densitate mare și albumina serică și nu este saturabilă la concentrații de vinflunină determinate la pacienți. Legarea la nivelul alfa-1 acid glicoproteinei și la nivelul trombocitelor este neglijabilă (< 5%).

Volumul terminal de distribuție este foarte mare, 2422±676 litri (aproximativ 35 l/kg), sugerând o distribuție extensivă în țesuturi.

Metabolizare

Toți metaboliții identificați se formează prin intermediul izoenzimei citocromului CYP3A4, cu excepția 4O deacetyl-vinfluninei (DVFL), singurul și principalul metabolit activ din sânge format prin intermediul a multiple esteraze.

Eliminare

Vinflunina este eliminată urmând un model multi-exponențial de scădere a concentrației, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal ($t_{1/2}$) de aproape 40 de ore. DVFL se formează lent și este eliminat mai lent decât vinflunina ($t_{1/2}$ de aproximativ 120 ore).

Eliminarea vinfluninei și a metaboliților săi se realizează prin materiile fecale (2/3) și urină (1/3).

Analiza farmacocinetică a unei populații de 372 pacienți (655 de profile farmacocinetice) a evidențiat un clearance sanguin total de 40 l/oră, cu o variație inter- și intra-individuală mică (25%, respectiv 8%, exprimată sub formă de coeficienți de variație).

Proprietăți farmacocinetice la grupuri speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu a fost observată nicio modificare a proprietăților farmacocinetice ale vinfluninei și DVFL la 25 de pacienți cu grade diferite de insuficiență hepatică, față de persoane cu funcție hepatică normală. Acest lucru a fost confirmat ulterior prin analiza farmacocinetică populațională (absența unei relații între clearance-ul vinfluninei și marker-ii biologici de insuficiență hepatică). Cu toate acestea, se recomandă ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

A fost desfășurat un studiu de fază I în 2 grupe de pacienți cu insuficiență renală. Clasificarea s-a făcut în funcție de clearance-ul creatininei (ClCr): grupul 1 (n=13 pacienți) cu insuficiență moderată ($40 \text{ ml/min} \leq \text{ClCr} \leq 60 \text{ ml/min}$) și grupul 2 (n=20 de pacienți) cu insuficiență severă ($20 \text{ ml/min} \leq \text{ClCr} < 40 \text{ ml/min}$). Rezultatele farmacocinetice din acest studiu au indicat o scăderea a clearance-ului vinfluninei în cazul reducerii ClCr. Acest lucru a fost confirmat ulterior de către analiza farmacocinetică populațională (56 de pacienți cu ClCr între 20 și 60 ml/min), arătând că eliminarea (clearance-ul) vinfluninei este influențată de valoarea clearance-ului creatininei (formula Cockcroft și Gault). La pacienții cu insuficiență renală moderată și severă se recomandă ajustări ale dozei (vezi pct. 4.2).

Vârstnici (≥ 75 de ani)

Un studiu farmacocinetic de fază I asupra vinfluninei a fost efectuat la pacienți vârstnici (n=46). Dozele de vinflunină au fost ajustate în conformitate cu 3 grupe de vârstă, prezentate mai jos:

Vârstă (a)	Număr de pacienți	Vinflunină (mg/m ²)
[70 – 75 [	17	320
[75 – 80 [	15	280
≥ 80	14	250

Clearance-ul vinfluninei a fost redus semnificativ la pacienții ≥ 80 de ani, în comparație cu un grup de control alcătuit din pacienți mai tineri < 70 de ani.

Farmacocinetica vinfluninei nu a fost modificată pentru pacienții cu vârsta ≥ 70 de ani și < 75 de ani și cu vârsta ≥ 75 de ani și < 80 de ani.

Pe baza farmacocineticii și a datelor privind siguranța, reducerile dozei sunt recomandate la grupurile mai vârstnice: cu vârsta ≥ 75 de ani și < 80 de ani; și cu vârsta ≥ 80 de ani.

Pentru alte cicluri, doza trebuie ajustată în eventualitatea toxicităților (vezi secțiunea 4.2).

Alte grupuri de pacienți

Conform analizei farmacocineticii populaționale, sexul sau statusul de performanță (scorurile ECOG) nu influențează clearance-ul vinfluninei, care este direct proporțional cu suprafața corpului.

5.3 Date preclinice de siguranță

La șobolani, studiile privind distribuția imagistică în urma vinfluninei radioactive au evidențiat faptul că vinflunina se distribuie rapid în proporție mai mare în plămâni, rinichi, ficat, glande salivare și endocrine, decât în sânge.

Datele preclinice au evidențiat neutropie moderată până la severă și anemie ușoară la toate speciilor testate, cu toxicitate hepatică (caracterizată prin creșteri dependente de doză ale valorilor serice ale transaminazelor și prin necroză hepatică/alterări hepatocelulare în condiții la doze mari), la câine și șobolan. Aceste reacții toxice sunt dependente de doză, putând fi total sau parțial reversibile, în urma unei perioade de recuperare de 1 lună. Vinflunina nu a indus neuropatie periferică la animale.

Vinflunina s-a dovedit a fi clastogenă (a indus ruperea cromozomilor) în cadrul testelor *in vivo* pe micronuclee de șobolan, precum și mutagenă și clastogenă într-un studiu asupra limfomului (fără o activare metabolică), la șoarece.

Potențialul carcinogen al vinfluninei nu a fost studiat.

Studiile privind efectele asupra funcției de reproducere au evidențiat faptul că vinflunina este embrioletală și teratogenă la iepure și teratogenă la șobolan.

Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și post-natală la șobolan, vinflunina a indus malformații ale uterului și vaginului la 2 femele, afectând în mod negativ procesul de împerechere și/sau implantarea ovulelor și provocând scăderea marcată a numărului de *produși de concepție*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedeschis

3 ani.

Soluția diluată

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru medicamentul diluat, după cum urmează:

- protejat de lumină într-o pungă de perfuzie din polietilenă sau clorură de polivinil: păstrat timp de până la 6 zile la frigider (2 °C – 8 °C), sau până la 24 ore, la temperatură de 25 °C expus la lumină într-un set de perfuzie din polietilenă sau clorură de polivinil timp de până la 1 oră, la temperatură de 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie folosit imediat după diluare. Dacă nu este folosit imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului, și, de regulă, nu trebui să depășească 24 de ore, la temperaturi între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă incoloră, de tip I, închis cu dop din cauciuc butilic de culoare gri, laminat, sau din cauciuc clorobutilic de culoare neagră, acoperit cu o capsă tip „flip-off” din aluminiu cu capac galben pentru flaconul de 2 ml (50 mg vinflunină) sau capac roz pentru flaconul de 4 ml (100 mg vinflunină) sau capac portocaliu pentru flaconul de 10 ml (250 mg vinflunină) concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Ambalaje cu 1 și 10 flacoane

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții generale pentru preparare și administrare

Vinflunina este un medicament antineoplazic citotoxic și, similar altor compuși toxici, sunt necesare precauții la manipularea Javlor. Trebuie avută în vedere procedura pentru manipularea și eliminarea adecvată a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer necesită respectarea tehnicilor aseptice, folosind de preferință o hotă cu flux laminar vertical de siguranță. Soluția perfuzabilă Javlor trebuie pregătită și administrată numai de personal instruit corespunzător pentru manipularea agenților citotoxici. Angajatele gravide nu trebuie să manipuleze Javlor. Se recomandă

utilizarea mănușilor, ochelarilor și echipamentelor de protecție.

Dacă soluția intră în contact cu pielea, aceasta trebuie spălată de urgență cu apă și săpun. În eventualitatea în care soluția atinge mucoasele, acestea trebuie curățate cu atenție folosind apă.

Diluarea concentratului

Volumul Javlor (concentrat) corespunzător dozei calculate de vinflunină trebuie amestecat într-o pungă de 100 mL de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). De asemenea, se poate utiliza soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Soluția diluată trebuie protejată de lumină până la administrare (vezi secțiunea 6.3).

Mod de administrare

Javlor este NUMAI pentru administrare intravenoasă.

Javlor este destinat unei singure utilizări.

După diluarea concentratului Javlor, soluția perfuzabilă va fi administrată după cum urmează:

- Trebuie stabilit un abord venos pentru o pungă de 500 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) pe o venă mare preferabil în partea superioară a antebrațului sau cateter venos central. Trebuie evitată alegerea venelor de la nivelul părții dorsale a mâinii și a celor din apropierea articulațiilor.
- Perfuzia intravenoasă trebuie inițiată cu jumătate din punga de 500 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), adică 250 mL, la o viteză de curgere liberă pentru spălarea venei.
- Soluția perfuzabilă Javlor trebuie plasată în derivație la cel mai apropiat port lateral de injectare față de punga de 500 ml, pentru a dilua în continuare Javlor în timpul administrării.
- Soluția perfuzabilă Javlor trebuie administrată timp de 20 minute.
- Trebuie evaluată frecvent lipsa de obstrucție a vaselor sanguine și menținute măsurile de precauție referitoare la extravazare pe tot parcursul perfuzării.
- După finalizarea perfuzării, soluția perfuzabilă rămasă (250 ml) de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%) trebuie folosită la o viteză de curgere de 300 ml/oră. Pentru a spăla vena, administrarea Javlor soluție perfuzabilă trebuie întotdeauna urmată de perfuzarea unui volum cel puțin egal de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Eliminarea

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru medicamentele citotoxice.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/550/001-012

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 septembrie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 mai 2014

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Franța

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă :

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE <AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Javlor 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
vinflunină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml de concentrat conține 25 mg vinflunină (sub formă de ditartrat).

Un flacon a 2 ml conține 50 mg vinflunină (sub formă de ditartrat).

Un flacon a 4 ml conține 100 mg vinflunină (sub formă de ditartrat).

Un flacon a 10 ml conține 250 mg vinflunină (sub formă de ditartrat)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Apă pentru preparate injectabile, ca excipient.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon a 2 ml

10 flacoane a câte 2 ml

1 flacon a 4 ml

10 flacoane a câte 4 ml

1 flacon a 10 ml

10 flacoane a câte 10 ml

50 mg / 2 ml

100 mg / 4 ml

250 mg / 10 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

NUMAI pentru uz intravenos, după diluare.

Letal în cazul administrării pe alte căi.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic: A se manipula cu precauție

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului diluat.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.



A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/09/550/001 (cutie cu 1 flacon a 2 ml cu dop gri)
EU/1/09/550/002 (cutie cu 10 flacoane a câte 2 ml cu dop gri)
EU/1/09/550/003 (cutie cu 1 flacon a 4 ml cu dop gri)
EU/1/09/550/004 (cutie cu 10 flacoane a câte 4 ml cu dop gri)
EU/1/09/550/005 (cutie cu 1 flacon a 10 ml cu dop gri)
EU/1/09/550/006 (cutie cu 10 flacoane a câte 10 ml cu dop gri)
EU/1/09/550/007 (cutie cu 1 flacon a 2 ml cu dop negru)
EU/1/09/550/008 (cutie cu 10 flacoane a câte 2 ml cu dop negru)
EU/1/09/550/009 (cutie cu 1 flacon a 4 ml cu dop negru)
EU/1/09/550/010 (cutie cu 10 flacoane a câte 4 ml cu dop negru)
EU/1/09/550/011 (cutie cu 1 flacon a 10 ml cu dop negru)
EU/1/09/550/012 (cutie cu 10 flacoane a câte 10 ml cu dop negru)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE 2D

A fost inclus un cod de bare 2D care include identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC: {număr}
SN: {număr}
NN: {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Javlor 25 mg/ml concentrat steril
vinflunină
NUMAI de uz i.v., după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Vezi prospectul

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

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

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: informații pentru utilizator

Javlor 25 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă Vinflunină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Aceasta include orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Javlor și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Javlor
3. Cum să utilizați Javlor
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Javlor
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Javlor și pentru ce se utilizează

Javlor conține substanța activă vinflunină, care face parte din grupa medicamentelor anticanceroase denumite alcaloizi din Vinca. Aceste medicamente afectează creșterea numărului de celule canceroase, prin oprirea divizării celulelor, conducând la moartea respectivelor celule (citotoxicitate).

Javlor este utilizat pentru tratarea formelor avansate sau metastazice ale cancerului de vezică și cancerului tractului urinar în cazurile în care terapia anterioară cu medicamente pe bază de platină a eșuat.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Javlor

Nu utilizați Javlor

- dacă sunteți alergic la substanța activă (vinflunină) sau la alți alcaloizi din Vinca (vinblastină, vincristină, vindesină, vinorelbină).
- dacă ați avut (în ultimele 2 săptămâni) sau prezentați o infecție severă.
- dacă numărul trombocitelor și/sau celulelor albe din sânge este prea mic.
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă aveți probleme hepatice, renale sau cardiace,
- dacă ați avut vreodată orice manifestări neurologice care ar putea fi semne ale „sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă”: inflamație a creierului, de obicei cu efecte temporare, cum sunt durerile de cap, tulburările mentale care v-au provocat confuzie și comă, convulsii, modificări de vedere, tensiune arterială mare, greață și vărsături, trebuie să întrerupeți administrarea acestui medicament,
- dacă ați avut vreodată manifestări de hiponatremie (nivel al sodiului scăzut în sânge) sau ale „sindromului secreției inadecvate de hormon antidiuretic”, cum sunt durerile de cap, oboseala, convulsiile sau coma. În timpul tratamentului cu Javlor este recomandată supravegherea periodică a nivelului de sodiu din sânge.
- dacă luați alte medicamente menționate în paragraful „Javlor împreună cu alte medicamente”, de mai jos,

- dacă suferiți de constipație sau dacă vi se administrează medicamente împotriva durerii (opioide) sau dacă aveți cancer abdominal sau dacă ați suferit anterior o intervenție chirurgicală abdominală. Constipația este o reacție adversă foarte frecventă la Javlor. Pentru a preveni constipația se pot utiliza laxative.
- dacă doriți să aveți un copil (vezi mai jos recomandări importante pentru femei și bărbați în „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”).

Numărul celulelor dumneavoastră sanguine va fi verificat periodic înainte și în timpul tratamentului, deoarece numărul redus de celule sanguine reprezintă o reacție adversă foarte frecvent întâlnită în cazul administrării Javlor.

Administrarea intratecală a Javlor poate conduce la apariția decesului. Javlor nu trebuie să vă fie administrat intratecal (în măduva spinării).

Copii și adolescenți

Javlor nu este destinat pentru utilizare la copii și adolescenți.

Javlor împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați ,ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Adresați-vă medicului în special dacă utilizați medicamente care conțin oricare dintre următoarele substanțe active:

- ketoconazol și itraconazol, utilizate pentru a trata micozele,
- opioide, utilizate pentru a trata durerea,
- ritonavir, utilizat pentru a trata infecția cu HIV,
- doxorubicină, doxorubicină lipozomală pegilată, paclitaxel și docetaxel, utilizate pentru a trata unele tipuri de cancer,
- rifampicină, utilizată pentru a trata tuberculoza sau meningita,
- preparate din plante care conțin *Hypericum perforatum* (sunătoare), utilizate pentru a trata depresia minoră până la moderată.

Sau dacă luați medicamente cunoscute că provoacă modificări observate pe electrocardiogramă (ECG), în special medicamente despre care se cunoaște că determină „prelungirea intervalului QT”.

Javlor împreună cu alimente și băuturi

Trebuie să informați medicul în cazul în care consumați suc de grapefruit deoarece acesta crește efectul Javlor.

Trebuie, de asemenea, să consumați apă și alimente cu conținut ridicat de fibre.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți femeie sau bărbat de vârstă fertilă trebuie să utilizați o măsură contraceptivă adecvată și eficientă în timpul tratamentului și, după ultima doză de Javlor, până la 4 luni dacă sunteți bărbat sau până la 7 luni dacă sunteți femeie.

Sarcina

Medicamentul Javlor nu trebuie să vă fie administrat dacă sunteți gravidă cu excepția cazului în care este absolut necesar.

Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului, trebuie să fiți informată cu privire la riscurile la care este supus fătul și să fiți supravegheată cu atenție.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Javlor.

Fertilitatea

Dacă doriți să aveți un copil, cereți sfatul medicului. Este posibil să aveți nevoie de recomandări privind păstrarea spermei înainte de începerea terapiei, întrucât există posibilitatea infertilității ireversibile provocate de terapia cu vinflunină.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Javlor poate provoca reacții adverse cum sunt oboseala, amețelile, vertijul, tulburările vizuale și leșinul. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje fără recomandarea medicului.

3. Cum să utilizați Javlor

Doza

Doza recomandată pentru pacienții adulți este de 320 mg/m² de suprafață corporală (aceasta este calculată de către medic în funcție de greutatea și înălțimea dumneavoastră). Tratamentul va fi repetat la intervale de 3 săptămâni.

Ajustarea dozei în funcție de vârstă nu este necesară la pacienți cu vârsta mai mică de 75 de ani. Medicul dumneavoastră va modifica doza dacă aveți vârsta de 75 de ani sau peste.

Medicul dumneavoastră va modifica, de asemenea, doza inițială de Javlor în funcție de starea dumneavoastră fizică și în cazuri specifice:

- dacă pelvisul dumneavoastră a fost iradiat anterior
- dacă prezentați probleme renale moderate sau severe
- dacă prezentați probleme hepatice

În timpul tratamentului medicul dumneavoastră poate reduce doza de Javlor, poate amâna sau întrerupe tratamentul dacă prezentați anumite reacții adverse.

Cum se administrează Javlor

Javlor TREBUIE administrat NUMAI pe cale intravenoasă.

Javlor vă va fi administrat de către un personal medical specializat (calificat în administrarea tratamentelor împotriva cancerului în unități medicale specializate), sub forma unei perfuzii intravenoase (cu picurare în venă) cu durată de 20 minute. Javlor nu trebuie administrat intratecal (în măduva spinării).

Javlor este un concentrat care trebuie diluat înainte de administrare.

Dacă vi se administrează mai mult Javlor decât ar trebui

Acest medicament vă va fi administrat de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală. Dacă este administrat prea mult (supradoză), medicul dumneavoastră va verifica dacă aveți reacții adverse.

Dacă uitați să utilizați Javlor

Este foarte important să nu pierdeți nicio doză din acest medicament. În cazul în care lipsiți de la o vizită programată, **sunăți-l imediat pe medicul dumneavoastră** pentru a reprograma vizita.

Dacă încetați să utilizați Javlor

Medicul dumneavoastră va decide când ar trebui să încetați tratamentul. Dacă doriți să încetați tratamentul mai devreme, va trebui să discutați cu medicul dumneavoastră despre celelalte opțiuni de tratament care vă sunt disponibile.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament Javlor poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave, în timp ce sunteți tratat cu Javlor

- febră și/sau frison care pot fi semne ale infecției
- durere la nivelul pieptului, ce poate fi semnul unui infarct miocardic
- constipație ce nu răspunde la tratamentul cu laxative
- manifestări neurologice care ar putea fi semne ale „sindromului de encefalopatie posterioară reversibilă”: inflamație a creierului, de obicei cu efecte temporare cum sunt durerile de cap, tulburările mentale care v-au provocat confuzie și comă, convulsii, modificări de vedere, tensiune arterială mare, greață și vărsături (vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”).

Alte reacții adverse pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- dureri abdominale, greață, vărsături
- constipație, diaree
- inflamația mucoasei gurii (stomatită)
- oboseală (astenie), dureri musculare (mialgie)
- pierderea simțului tactil din cauza deteriorării nervilor (neuropatie senzorială periferică)
- scădere în greutate, reducerea poftei de mâncare,
- căderea părului (alopecie)
- reacții la nivelul locului de injectare (durere, roșeață, umflături)
- febră
- număr scăzut de celule albe, celule roșii și/sau trombocite (observate la testele de laborator)
- nivel scăzut de sodiu în sânge (hiponatremie) observat la testele de laborator.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- infecții (infecție neutropenică, neutropenie febrilă, infecții (virale, bacteriene, fungice)), cu manifestări precum febra mare și deteriorarea stării generale de sănătate
- frisoane, transpirație excesivă (hiperhidroză), durere
- alergii (hipersensibilitate), deshidratare, dureri de cap, erupție trecătoare pe piele, mâncărimi (prurit), urticarie
- pierderea mișcărilor musculaturii intestinale (ileus), probleme digestive (dispepsie), dificultăți la înghițit (disfagie), afecțiuni bucale (dureri la nivelul gurii, limbii și dureri de dinți), modificarea gustului
- slăbiciuni musculare, dureri ale falcilor, dureri ale extremităților, dureri de spate, dureri ale articulațiilor, dureri musculare, dureri de oase, dureri de ureche
- amețeli, insomnie, pierderea trecătoare a stării de conștiență (leșin)
- dificultăți în mișcarea corpului din cauza deteriorării nervilor (neuropatie) și durere la nivelul nervilor (neuralgie)
- bătăi rapide ale inimii (tahicardie), tensiune arterială crescută/scăzută
- dificultăți respiratorii (dispnee), tuse, dureri toracice
- umflarea brațelor, mâinilor, picioarelor, gleznelor, gambelor sau a altor părți ale corpului (edem)
- inflamația venelor (flebită) și formarea de cheaguri de sânge în vasele de sânge (tromboză venoasă)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- infecție în sânge cu număr scăzut de celule albe (sepsis neutropenic)
- tulburări vizuale
- piele uscată, înroșirea pielii (eritem)
- deteriorarea nervilor, care poate cauza tulburări ale contracției musculare (neuropatie motorie periferică)

- inflamație a tubului digestiv până la stomac (esofagită), durere la înghițire (odinofagie), durere în gât (durere faringolaringiană), afecțiuni gingivale
- creșteri în greutate
- tulburări urinare care manifestă incapacitatea rinichilor de a funcționa corect (insuficiență renală)
- țiuțuri în urechi (tinitus)
- creșterea enzimelor hepatice (transaminaze) observate la testele de laborator
- „Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic” care este o afecțiune ce cauzează nivel de sodiu scăzut în sânge
- durere datorată tumorii
- senzație de învârtire (vertij)
- infarct miocardic, aport scăzut al sângelui către mușchiul inimii (ischemie cardiacă)
- respirație dificilă, ca și manifestare a unei afecțiuni denumită sindrom de detresă respiratorie acută, care poate fi gravă și poate pune viața în pericol
- extravazare (când un medicament injectat în mod normal în venă se scurge în afară, sau este injectat accidental în țesutul din jurul venei, unde poate provoca vătămări grave).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)*.

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Javlor

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după ”EXP”.

Este puțin probabil să vi se solicite să păstrați dumneavoastră înșivă acest medicament.

Condițiile de păstrare sunt detaliate în secțiunea din document destinată medicilor și personalului medical.

Flacoanele nedeschise

A se păstra la frigider (2 °C-8 °C).

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejate de lumină.

Soluția diluată

Soluția diluată trebuie folosită imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Javlor

- Substanța activă este vinflunină. Fiecare ml de concentrat conține 25 mg vinflunină (sub formă de ditartrat).
Un flacon a 2 ml conține 50 mg vinflunină (sub formă de ditartrat).
Un flacon a 4 ml conține 100 mg vinflunină (sub formă de ditartrat).
Un flacon a 10 ml conține 250 mg vinflunină (sub formă de ditartrat).
- Celălalt component este apa pentru preparate injectabile.

Cum arată Javlor și conținutul ambalajului

Javlor este o soluție transparentă, incoloră până la galben pal. Produsul este ambalat în flacoane din sticlă incoloră închise cu dopuri din cauciuc acoperite cu capse tip „flip-off” din aluminiu cu capac galben pentru flaconul de 2 ml, capac roz pentru flaconul de 4 ml sau capac portocaliu pentru flaconul de 10 ml concentrat.

Fiecare cutie conține 1 sau 10 flacoane.

Nu toate ambalajele pot fi puse pe piață.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Franța

Fabricantul

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du Béarn

64320 Idron

Franța

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați deținătorul autorizației de punere pe piață.

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <https://www.ema.europa.eu/>

<----->
Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Vinflunina este un medicament antineoplazic citotoxic și, similar altor compuși toxici, sunt necesare precauții la manipularea Javlor. Trebuie avută în vedere procedura pentru manipularea și eliminarea adecvată a medicamentelor antineoplazice. Toate procedurile de transfer necesită respectarea tehnicilor aseptice, folosind de preferință o hotă cu flux laminar vertical de siguranță. Soluția perfuzabilă Javlor trebuie pregătită și administrată numai de personal instruit corespunzător pentru manipularea agenților citotoxici. Angajatele gravide nu trebuie să manipuleze Javlor. Se recomandă utilizarea mănușilor, ochelarilor și echipamentelor de protecție.

Dacă soluția intră în contact cu pielea, aceasta trebuie spălată de urgență cu apă și săpun. În eventualitatea în care soluția atinge mucoasele, acestea trebuie curățate cu atenție folosind apă.

Diluarea concentratului

Volumul Javlor (concentrat) corespunzător dozei calculate de vinflunină trebuie amestecat într-o pungă de 100 mL de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/mL (0,9%). De asemenea, se poate utiliza soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/mL (5%). Soluția diluată trebuie protejată de lumină până la administrare (vezi pct. 6.3).

Mod de administrare

Javlor este NUMAI pentru administrare intravenoasă.

Javlor este destinat unei singure utilizări.

După diluarea concentratului Javlor, soluția perfuzabilă va fi administrată după cum urmează:

- Trebuie stabilit un abord venos pentru o pungă de 500 ml de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) pe o venă mare preferabil în partea superioară a antebrațului sau cateter venos central. Trebuie evitată alegerea venelor de la nivelul părții dorsale a mâinii și a celor din apropierea articulațiilor.
- Perfuzia intravenoasă trebuie inițiată cu jumătate din punga de 500 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%), adică 250 ml, la o viteză de curgere liberă pentru spălarea venei.
- Soluția perfuzabilă Javlor trebuie plasată în derivație la cel mai apropiat port lateral de injectare față de punga de 500 ml, pentru a dilua în continuare Javlor în timpul administrării.
- Soluția perfuzabilă Javlor trebuie administrată timp de 20 minute.
- Trebuie evaluată frecvent lipsa de obstrucție a vaselor sanguine și menținute măsurile de precauție referitoare la extravazare pe tot parcursul perfuzării.
- După finalizarea perfuzării Javlor, soluția perfuzabilă rămasă (250 ml) de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau glucoză 50 mg/ml (5%) trebuie folosită la o viteză de curgere de 300 ml/oră. Pentru a spăla vena, administrarea Javlor soluție perfuzabilă trebuie întotdeauna urmată de perfuzarea unui volum cel puțin egal de soluție perfuzabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) sau de soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Eliminarea

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale pentru medicamentele citotoxice.

Condiții de păstrare:

Flaconul nedeschis

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C).

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Soluția diluată:

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru medicamentul diluat, după cum urmează:

- protejat de lumină într-o pungă de perfuzie din polietilenă sau clorură de polivinil, păstrat timp de până la 6 zile la frigider (2 °C – 8 °C), sau până la 24 ore, la temperatură de 25 °C
- expus la lumină într-un set de perfuzie din polietilenă sau clorură de polivinil timp de până la 1 oră la temperatură de 25 °C.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie folosit imediat după diluare. Dacă nu este folosit imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului, și, de regulă, nu trebui să depășească 24 de ore, la temperaturi între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.