

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Javlor 25 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráту obsahuje 25 mg vinflunínu (vo forme ditartrátu).

Jedna 2 ml injekčná liekovka obsahuje 50 mg vinflunínu (vo forme ditartrátu).

Jedna 4 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg vinflunínu (vo forme ditartrátu).

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 250 mg vinflunínu (vo forme ditartrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát).

Číry, bezfarebný až bledožltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Javlor je indikovaný v monoterapii na liečbu dospelých pacientov s pokročilým alebo metastatickým karcinómom prechodného epitelu močového traktu po zlyhaní predchádzajúcej liečby obsahujúcej platínu.

Účinnosť a bezpečnosť vinflunínu sa neskúmali u pacientov s výkonnostným stavom ≥ 2 .

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu vinflunínom má začať lekár vyškolený v používaní protirakovinovej chemoterapie a má prebiehať na oddeleniach špecializovaných na podávanie cytotoxickéj chemoterapie.

Pred každým cyklom sa má vyšetriť kompletný krvný obraz na kontrolu absolútneho počtu neutrofilov (ANC), krvných doštičiek a hemoglobínu, pretože neutropénia, trombocytopénia a anémia sú časté nežiaduce reakcie vinflunínu.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 320 mg/m² vinflunínu vo forme 20-minútovej intravenózneho infúzie každé 3 týždne.

V prípade výkonnostného stavu (PS) 1 podľa WHO/ECOG alebo PS 0 a pred ožarovaním panvy sa má liečba začať dávkou 280 mg/m². Ak sa počas prvého cyklu neobjaví hematologická toxicita, ktorá spôsobuje oddialenie liečby alebo zníženie dávky, dávka bude zvýšená na 320 mg/m² každé 3 týždne pre nasledujúce cykly.

Odporúčaná súbežná liečba

Na prevenciu zápchy sa odporúčajú laxatíva a diétne opatrenia vrátane perorálnej hydratácie od 1. dňa do 5. dňa alebo do 7. dňa po každom podaní vinflunínu (pozri časť 4.4).

Oddialenie dávky alebo prerušenie liečby z dôvodu toxicity

Tabuľka 1: Oddialenie dávky pre následné cykly z dôvodu toxicity

Toxicita	1. deň podania liečby
Neutropénia (ANC < 1 000/mm ³) alebo Trombocytopenia (krvné doštičky < 100 000/mm ³)	- Oddialenie do zotavenia (ANC ≥ 1 000/mm ³ a krvné doštičky ≥ 100 000/mm ³) a v prípade potreby úprava dávky (pozri tabuľku 2) - Prerušenie liečby, ak k zotaveniu nedôjde v priebehu 2 týždňov
Orgánová toxicita: stredne závažná, závažná alebo život ohrozujúca	- Oddialenie do zotavenia na miernu alebo žiadnu toxicitu, alebo na počiatočný východiskový stav a v prípade potreby úprava dávky (pozri tabuľku 2) - Prerušenie liečby, ak k zotaveniu nedôjde v priebehu 2 týždňov
Ischémia srdca u pacientov s predchádzajúcou anamnézou infarktu myokardu alebo angíny pectoris	- Prerušenie liečby

Úpravy dávok z dôvodu toxicity

Tabuľka 2: Úpravy dávok z dôvodu toxicity

Toxicita	Úprava dávky				
	Počiatočná dávka vinflunínu 320 mg/m ²			Počiatočná dávka vinflunínu 280 mg/m ²	
(NCI CTC verzia 2.0)*	Prvá udalosť	Druhá následná udalosť	Tretia následná udalosť	Prvá udalosť	Druhá následná udalosť
Neutropénia 4. stupňa (ANC < 500/mm ³) > 7 dní Febrilná neutropénia (ANC < 1 000/mm ³ a horúčka ≥ 38,5 °C) Mukozitída alebo zápcha 2. stupňa ≥ 5 dní alebo ≥ 3. stupňa akéhokoľvek trvania ¹ Iná toxicita ≥ 3. stupňa (závažná alebo život ohrozujúca) (okrem vracania alebo nauzey 3. stupňa ²)	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Definitívne ukončenie liečby	250 mg/m ²	Definitívne ukončenie liečby

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

¹Zápcha 2. stupňa podľa NCI CTC je definovaná ako vyžadujúca laxatíva, 3. stupňa ako obštipácia vyžadujúca manuálnu evakuáciu alebo klystír, 4. stupňa ako obštrukcia alebo toxický megakolón. Mukozitída 2. stupňa je definovaná ako „stredne závažná“, 3. stupňa ako „závažná“ a 4. stupňa ako „život ohrozujúca“.

²Nauzea 3. stupňa podľa NCI CTC je definovaná ako žiadny významný príjem vyžadujúci intravenózne tekutiny. Vracanie 3. stupňa ako ≥ 6 epizód v priebehu 24 hodín pred liečbou; alebo potreba intravenózných tekutín.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Farmakokinetická a štúdia znášanlivosti fázy I u pacientov so zmenenými testami pečenej funkcie bola ukončená (pozri časť 5.2). Farmakokinetika vinflunínu nebola modifikovaná u týchto pacientov,

avšak na základe modifikácií biologických parametrov pečene po podaní vinflunínu (gamaglutamyltransferázy (GGT), transamináz, bilirubínu) sa odporúčajú nasledovné dávky:

- Žiadna úprava dávky nie je potrebná u pacientov:

- s protrombínovým časom > 70 % NV (normálna hodnota) a prítomným minimálne jedným z nasledujúcich kritérií: [ULN (horný limit normálnej hodnoty) < bilirubín ≤ 1,5 x ULN a/alebo 1,5 x ULN < transaminázy ≤ 2,5 x ULN a/alebo ULN < GGT ≤ 5 x ULN].
- s transaminázami ≤ 2,5 x ULN (< 5 x ULN len v prípade pečenej metastáz).

- Odporúčaná dávka vinflunínu je 250 mg/m² podávaná jedenkrát každé 3 týždne u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) alebo u pacientov s protrombínovým časom ≥ 60 % NV a 1,5 x ULN < bilirubín ≤ 3 x ULN a prítomným minimálne jedným z nasledujúcich kritérií: [transaminázy > ULN a/alebo GGT > 5 x ULN].

- Odporúčaná dávka vinflunínu je 200 mg/m² podávaná jedenkrát každé 3 týždne u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) alebo u pacientov s protrombínovým časom ≥ 50 % NV a bilirubínom > 3 x ULN a transaminázami > ULN a GGT > ULN.

Vinflunín sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) ani u pacientov s protrombínovým časom < 50 % NV alebo s bilirubínom > 5 x ULN alebo so samotnými transaminázami > 2,5 x ULN (≥ 5 x ULN len v prípade pečenej metastáz) alebo s GGT > 15 x ULN.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Do klinických štúdií boli zahrnutí pacienti s CrCl (klírens kreatinínu) > 60 ml/min a boli liečení odporúčanou dávkou.

U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (40 ml/min ≤ CrCl ≤ 60 ml/min) je odporúčaná dávka 280 mg/m² podávaná jedenkrát každé 3 týždne.

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (20 ml/min ≤ CrCl < 40 ml/min) je odporúčaná dávka 250 mg/m² každé 3 týždne (pozri časť 5.2).

V ďalších cykloch sa má dávka upraviť v prípade toxicít tak, ako je to uvedené v tabuľke 3 nižšie.

Starší pacienti (≥ 75 rokov)

U pacientov vo veku menej ako 75 rokov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky vzhľadom na vek (pozri časť 5.2).

Dávky odporúčané pre pacientov vo veku minimálne 75 rokov sú nasledovné:

- pre pacientov vo veku minimálne 75 rokov, ale menej ako 80 rokov, sa má podať dávka vinflunínu 280 mg/m² každé 3 týždne.
- u pacientov vo veku 80 rokov a viac sa má podať dávka vinflunínu 250 mg/m² každé 3 týždne.

V ďalších cykloch sa má dávka upraviť v prípade toxicít tak, ako je to uvedené nižšie v tabuľke 3:

Tabuľka 3: Úpravy dávok z dôvodu toxicity u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u starších pacientov

Toxicita (NCI CTC v 2.0)*	Úprava dávky			
	Úvodná dávka vinflunínu 280 mg/m ²		Úvodná dávka vinflunínu 250 mg/m ²	
	Prvá udalosť	Druhá následná udalosť	Prvá udalosť	Druhá následná udalosť
Neutropénia 4. stupeň (ANC < 500/mm ³) > 7 dní	250 mg/m ²	Definitívne ukončenie liečby	225 mg/m ²	Definitívne ukončenie liečby
Febrilná neutropénia (ANC < 1 000/mm ³ a horúčka ≥ 38,5 °C)				

Mukozitída alebo zápcha 2. stupňa \geq 5 dní alebo \geq 3. stupňa akéhokoľvek trvania ¹				
Akokoľvek iná toxicita \geq 3. stupňa (závažná alebo život ohrozujúca) (s výnimkou vracania alebo nauzey 3. stupňa ²)				

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

¹ Zápcha 2. stupňa podľa NCI CTC je definovaná ako vyžadujúca laxatíva, 3. stupňa ako obstipácia vyžadujúca manuálnu evakuáciu alebo klystír, 4. stupňa ako obštrukcia alebo toxický megakolón. Mukozitída 2. stupňa je definovaná ako „stredne závažná“, 3. stupňa ako „závažná“ a 4. stupňa ako „život ohrozujúca“.

² Nauzea 3. stupňa podľa NCI CTC je definovaná ako žiadny významný príjem vyžadujúci intravenózne tekutiny. Vracanie 3. stupňa ako \geq 6 epizód v priebehu 24 hodín pred liečbou; alebo potreba intravenózných tekutín.

Pediatrická populácia

Použitie Javloru sa netýka detí a dospelých.

Spôsob podávania

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podaním lieku

Pred podaním sa musí Javlor nariediť. Javlor je len na jednorazové použitie.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Javlor sa MUSÍ podávať LEN intravenózne.

Javlor sa musí podávať 20-minútovou intravenóznou infúziou a NESMIE sa podávať rýchlym intravenóznym bolusom.

Na podanie vinflunínu sa môže použiť buď periférny katéter alebo centrálny katéter. Ak sa infúzia podáva cez periférnu žilu, môže vinflunín vyvolať podráždenie žily (pozri časť 4.4). V prípade malých alebo zväpčených žíl, lymfedému alebo nedávnej venepunkcii tej istej žily sa môže uprednostniť použitie centrálného katétra. Na zabránenie extravazácii je dôležité sa pred začatím infúzie uistiť, že je ihla správne vpichnutá.

Na prepláchnutie žily má vždy po podaní riedeného lieku Javlor nasledovať podanie minimálne rovnakého objemu infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %).

Podrobnejšie pokyny na podanie sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo iné alkaloidy z rodu vinca.

Nedávna (v predchádzajúcich dvoch týždňoch) alebo súčasná závažná infekcia.

Východiskové ANC $< 1\ 500/\text{mm}^3$ pre prvé podanie, východiskové ANC $< 1\ 000/\text{mm}^3$ pre následné podania (pozri časť 4.4).

Počet krvných doštičiek $< 100\ 000/\text{mm}^3$ (pozri časť 4.4).

Laktácia (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hematologická toxicita

Neutropénia, leukopénia, anémia a trombocytopénia sú časté nežiaduce reakcie vinflunínu. Pred každou infúziou vinflunínu sa má vyšetriť kompletný krvný obraz na kontrolu hodnoty ANC, krvných doštičiek a hemoglobínu (pozri časť 4.3).

Zahájenie liečby vinflunínom je kontraindikované u osôb s východiskovým ANC < 1 500/mm³ alebo počtom krvných doštičiek < 100 000/mm³. Pre následné podania je vinflunín kontraindikovaný u osôb s východiskovým ANC < 1 000/mm³ alebo počtom krvných doštičiek < 100 000/mm³. Odporúčaná dávka sa má znížiť u pacientov s hematologickou toxicitou (pozri časť 4.2).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

U 15,3 % liečených pacientov sa objavila zápcha ≥ 3. stupňa. Zápcha 3. stupňa podľa NCI CTC je definovaná ako obštrukcia vyžadujúca manuálnu evakuáciu alebo klystír, zápcha 4. stupňa ako obštrukcia alebo toxický megakolón. Zápcha je reverzibilná a dá sa jej predísť špeciálnymi diétnymi opatreniami, ako je perorálna hydratácia a príjem vláknin a podávaním laxatív, ako sú stimulujúce laxatíva alebo zmäkčovadlá stolice od 1. dňa do 5. alebo 7. dňa liečebného cyklu. Pacientom s vysokým rizikom zápchy (súbežná liečba opiátmi, peritoneálne karcinómy, masy stolice v bruchu, pred rozsiahlym abdominálnym chirurgickým zákrokom) sa má podávať osmotické laxatívum od 1. do 7. dňa jedenkrát denne ráno pred raňajkami.

V prípade zápchy 2. stupňa, definovanej ako vyžadujúca laxatíva, po dobu 5 alebo viac dní alebo ≥ 3. stupňa akéhokoľvek trvania sa má dávka vinflunínu upraviť (pozri časť 4.2).

V prípade gastrointestinálnej toxicity ≥ 3. stupňa (okrem vracania alebo nauzey) alebo mukozitídy (2. stupňa po dobu 5 alebo viac dní alebo ≥ 3. stupňa akéhokoľvek trvania) sa vyžaduje úprava dávky. 2. stupeň je definovaný ako „stredne závažný“, 3. stupeň ako závažný a 4. stupeň ako „život ohrozujúci“ (pozri tabuľku 2 v časti 4.2).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Po podaní vinflunínu sa pozorovalo zopár predĺžení QT intervalu. Tento účinok môže viesť k zvýšenému riziku ventrikulárnych arytmií, hoci pri vinfluníne sa nepozorovali žiadne ventrikulárne arytmie. Napriek tomu sa Javlor má používať opatrne u pacientov so zvýšeným proarytmickým rizikom (napr. kongestívne zlyhanie srdca, známa anamnéza predĺženého QT intervalu, hypokaliémia) (pozri časť 4.8). Súbežné používanie dvoch alebo viacerých liekov, ktoré predlžujú QT/QTc interval, sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Špeciálna pozornosť sa odporúča pri podávaní vinflunínu pacientom s infarktom myokardu/ischémiou alebo angínou pectoris v anamnéze (pozri časť 4.8). Ischemické srdcové príhody sa môžu objaviť predovšetkým u pacientov, ktorí trpia srdcovým ochorením. Lekári majú preto u pacientov, ktorí dostávajú Javlor, pozorne sledovať výskyt srdcových príhod. Opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým ochorením v anamnéze a je potrebné pravidelné a starostlivé zhodnotenie prínosu a rizika. Prerušenie podávania Javloru je potrebné zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyskytla srdcová ischémia.

Syndróm reverzibilnej posteriornej encefalopatie (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

Po podaní vinflunínu sa pozorovali prípady PRES:

Typickými klinickými príznakmi sú, s rôznymi stupňami: neurologické (bolesť hlavy, zmätenosť, záchvat, poruchy videnia), systémové (hypertenzia) a gastrointestinálne (nauzea, vracanie).

Rádiologické znaky sú biele abnormálne útvary v posteriorných oblastiach mozgu. U pacientov s vyvíjajúcimi sa príznakmi PRES sa má kontrolovať krvný tlak. Na potvrdenie diagnózy sa odporúča snímok mozgu.

Klinické a rádiologické znaky zvyčajne po skončení liečby rýchlo ustupujú bez následkov.

Vysadenie vinflunínu sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinuli neurologické znaky PRES (pozri časť 4.8).

Hyponatriémia

Ťažká hyponatriémia, vrátane prípadov, kedy v dôsledku syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH), bola pozorovaná pri použití vinflunínu (pozri časť 4.8). Preto sa odporúča pravidelné sledovanie sérovej hladiny sodíka počas liečby vinflunínom.

Porucha funkcie pečene

Odporúčaná dávka sa má znížiť u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Odporúčaná dávka sa má znížiť u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Starší pacienti (≥ 75 rokov)

Odporúčaná dávka sa má znížiť u pacientov vo veku 75 rokov a starších (pozri časť 4.2).

Interakcie

Súbežnému používaniu silných inhibítorov alebo silných induktorov CYP3A4 s vinflunínom sa má vyhýbať (pozri časť 4.5).

Podávanie

Intratekálne podávanie Javloru môže byť smrteľné.

Ak sa vinflunín podáva infúziou cez periférny katéter, môže vyvolať podráždenie žíl 1. stupňa (22 % pacientov, 14,1 % cyklov), 2. stupňa (11,0 % pacientov, 6,8 % cyklov) alebo 3. stupňa (0,8 % pacientov, 0,2 % cyklov). Vo všetkých prípadoch podráždenie ustúpilo rýchlo bez prerušenia liečby. Je potrebné dodržiavať pokyny na podávanie, ako je to popísané v časti 6.6.

Antikoncepcia

Sexuálne aktívni muži aj ženy musia používať účinný spôsob antikoncepcie počas liečby a až 4 a 7 mesiacov po poslednom podaní vinflunínu, v uvedenom poradí (pozri časť 4.6).

4.5 Liekové a iné interakcie

In vitro štúdie preukázali, že vinflunín nemá indukujúce účinky na aktivitu CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4 ani inhibujúce účinky na CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4.

In vitro štúdie preukázali, že vinflunín je Pgp-substrát ako iné alkaloidy rodu vinca, ale s nižšou afinitou. Preto sú riziká klinicky významných interakcií nepravdepodobné.

U pacientov, ktorí dostávali vinflunín v kombinácii buď s cisplatinou, karboplatinou, kapecitabínom alebo gemcitabínom, sa nepozorovala žiadna farmakokinetická interakcia.

U pacientov, ktorí dostávali vinflunín v kombinácii s doxorubicínom, sa nepozorovala žiadna farmakokinetická interakcia. Vzhľadom na zvýšené riziko hematologickej toxicity je však potrebná opatrnosť pri používaní tejto kombinácie.

Štúdia fázy I, ktorá hodnotila účinok liečby ketokonazolom (silným inhibítorom CYP3A4) na farmakokinetiku vinflunínu naznačila, že súčasné podávanie ketokonazolu (400 mg perorálne jedenkrát denne počas 8 dní) viedlo k zvýšeniu v expozícii krvi vinflunínu o 30 % a jeho metabolitu 4-O-deacetyl-vinflunínu (DVFL) o 50 %.

Súbežnému používaniu silných inhibítorov CYP3A4 (ako je ritonavir, ketokonazol, itrakonazol a grapefruitový džús) alebo silných induktorov (ako je rifampicín a *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný)) s vinflunínom sa treba vyhýbať, pretože môžu zvyšovať alebo znižovať koncentrácie vinflunínu a DVFL (pozri časť 4.4 a 5.2).

Súbežnému používaniu vinflunínu s inými liekmi, ktoré predlžujú QT/QTc interval, sa treba vyhýbať (pozri časť 4.4).

Medzi vinflunínom a pegylovaným/lipozomálnym doxorubicínom sa pozorovala farmakokinetická interakcia, ktorá viedla k zjavnému zvýšeniu expozície vinflunínu o 15 % až 30 % a 2 až 3-násobnému zjavnému zníženiu AUC doxorubicínu, zatiaľ čo pri doxorubicinole koncentrácie metabolitu neboli ovplyvnené. Podľa *in vitro* štúdie by tieto zmeny mohli súvisieť s adsorpciou vinflunínu na lipozómy a modifikovanou krvnou distribúciou oboch látok. Preto je potrebná opatrnosť pri používaní kombinácie tohto typu.

In vitro štúdiá naznačila možnú interakciu s paklitaxelom a docetaxelom (substrátmi CYP3) (mierna inhibícia metabolizmu vinflunínu). Neuskutočnili sa žiadne špecifické klinické štúdie s vinflunínom v kombinácii s týmito látkami.

Súčasné užívanie opioidov by mohlo zvýšiť riziko zápchy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxický potenciál vinflunínu (pozri časť 5.3), majú muži a aj ženy používať primerané a účinné antikoncepčné opatrenia počas liečby a muži až do 4 mesiacov po ukončení liečby a ženy až do 7 mesiacov po ukončení liečby.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní vinflunínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxicitu a teratogenicitu (pozri 5.3). Na základe výsledkov štúdií na zvieratách a farmakologického účinku lieku existuje možné riziko embryonálnych a fetálnych abnormalít. Vinflunín sa preto nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak dôjde k otehotneniu počas liečby, je potrebné pacientku informovať o riziku pre nenarodené dieťa a starostlivo ju sledovať. Je potrebné zvážiť možnosť genetickej konzultácie. Genetická konzultácia sa tiež odporúča u pacientov, ktorí plánujú mať deti po skončení liečby.

Ženy v plodnom veku

Ženy v plodnom veku musia počas liečby a 7 mesiacov po liečbe používať účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa vinflunín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Z dôvodu možných veľmi škodlivých účinkov u dojčiat je dojčenie počas liečby vinflunínom kontraindikované (pozri časť 4.3).

Fertilita

Pred liečbou je potrebné poradiť sa o konzervácii spermií kvôli možnej ireverzibilnej infertilite spôsobenej liečbou vinflunínom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Javorl môže spôsobiť nežiaduce reakcie ako napr. únava (veľmi často) a závrat (často), ktoré môžu viesť k miernemu až stredne závažnému ovplyvneniu schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov je potrebné poučiť, aby nevedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak sa u nich objaví akákoľvek nežiaduca reakcia s možným vplyvom na schopnosť vykonávať tieto činnosti (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou, ktoré boli hlásené v dvoch štúdiách fázy II a jednej štúdií fázy III u pacientov s karcinómom z prechodných buniek urotelu (450 pacientov liečených vinflunínom), boli hematologické poruchy, najmä neutropénia a anémia, gastrointestinálne poruchy, predovšetkým zápcha, anorexia, nauzea, stomatitída/mukozitída, vracanie, bolesť brucha a hnačka; a celkové poruchy, ako je asténia/vyčerpanosť.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú vymenované nižšie podľa triedy orgánových systémov, frekvencie a stupňa závažnosti (NCI CTC verzia 2.0). Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná použitím nasledujúcej konvencie: Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie pozorované u pacientov s karcinómom z prechodných buniek urotelu liečených vinflunínom

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduce reakcie	Najhorší stupeň podľa NCI na pacienta (%)	
			Všetky stupne	3. - 4. stupeň
Infekcie a nákazy	Časté	neutropenická infekcia	2,4	2,4
		infekcie (vírusové, bakteriálne, hubové)	7,6	3,6
	Menej časté	neutropenická sepsa	0,2	0,2
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	nádorová bolesť	0,2	0,2
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	neutropénia	79,6	54,6
		leukopénia	84,5	45,2
		anémia	92,8	17,3
		trombocytopénia	53,5	4,9
	Časté	febrilná neutropénia	6,7	6,7
Poruchy imunitného systému	Časté	precitlivenosť	1,3	0,2
Poruchy endokrinného systému	Menej časté	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH) ^a	0,4 ^b	0,4 ^b
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	hyponátriémia	39,8	11,7
		pokles chuti do jedla	34,2	2,7
	Časté	dehydratácia	4,4	2,0
Psychické poruchy	Časté	insomnia	5,1	0,2
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	periférna senzorická neuropatia	11,3	0,9
		Časté	synkopa	1,1
	Časté	bolesť hlavy	6,2	0,7
		závrat	5,3	0,4
		neuralgia	4,4	0,4
		porucha chuti	3,3	0
		neuropatia	1,3	0
	Menej časté	periférna motorická neuropatia	0,4	0
	Zriedkavé	syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie ^a	0,03 ^b	0,03 ^b
Poruchy oka	Menej časté	poruchy videnia	0,4	0
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	bolesť ucha	1,1	0
	Menej časté	vertigo	0,9	0,4
		tinitus	0,9	0
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	tachykardia	1,8	0,2
	Menej časté	ischémia myokardu	0,7	0,7
		infarkt myokardu	0,2	0,2

Poruchy ciev	Časté	hypertenzia	3,1	1,6
		žilová trombóza	3,6	0,4
		flebitída	2,4	0
		hypotenzia	1,1	0,2
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	dyspnoe	4,2	0,4
		kašeľ	2,2	0
	Menej časté	syndróm akútnej respiračnej tiesne	0,2	0,2
		faryngolaryngeálna bolesť	0,9	0
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	zápcha	54,9	15,1
		bolesť brucha	21,6	4,7
		vracanie	27,3	2,9
		nauzea	40,9	2,9
		stomatitída	27,1	2,7
		hnačka	12,9	0,9
	Časté	ileus	2,7	2,2
		dysfágia	2,0	0,4
		bukálne poruchy	4,0	0,2
		dyspepsia	5,1	0,2
	Menej časté	odynofágia	0,4	0,2
		žalúdočné poruchy	0,9	0
		ezofagitída	0,4	0,2
		gingiválne poruchy	0,7	0
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	alopécia	28,9	NA
	Časté	vyrážka	1,8	0
		urtikária	1,1	0
		pruritus	1,1	0
		hyperhidróza	1,1	0
	Menej časté	suchá koža	0,9	0
		erytém	0,4	0
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	myalgia	16,7	3,1
	Časté	svalová slabosť	1,8	0,7
		artralgia	7,1	0,4
		bolesť chrbta	4,9	0,4
		bolesť sánky	5,6	0
		bolesť v končatinách	2,4	0
		bolesť v kostiach	2,9	0
		muskuloskeletálna bolesť	2,7	0,2
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	renálne zlyhanie	0,2	0,2
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	asténia/únava	55,3	15,8
		reakcia v mieste vpichu	26,4	0,4
		pyrexia	11,7	0,4
	Časté	bolesť na hrudi	4,7	0,9
		zimnica	2,2	0,2
		bolesť	3,1	0,2
		edém	1,1	0
	Menej časté	extravazácia	0,7	0
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi časté	zníženie hmotnosti	24,0	0,4
	Menej časté	zvýšené transaminázy	0,4	0
		zvýšenie hmotnosti	0,2	0

^a nežiaduce reakcie hlásené zo skúseností po uvedení lieku na trh

^b frekvencia vypočítaná na základe non-TCCU klinických štúdií

Nežiaduce reakcie pri všetkých indikáciách

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytujú u pacientov s karcinómom z prechodných buniek urotelu a u pacientov s iným ochorením, ako je táto indikácia a potenciálne závažné alebo nežiaduce reakcie, ktoré sú skupinovým účinkom alkaloidov z rodu vinca sú uvedené nižšie:

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neutropénia 3./4. stupňa bola pozorovaná u 43,8 % pacientov. Závažná anémia (8,8 %) a trombocytopenia (3,1 %) boli menej časté. Febrilná neutropénia definovaná ako ANC < 1 000/mm³ a horúčka ≥ 38,5 °C neznámeho pôvodu bez klinicky mikrobiologicky dokázanej infekcie (NCI CTC verzia 2.0) boli pozorované u 5,2 % pacientov. Infekcia s neutropéniou 3./4. stupňa bola pozorovaná u 2,8 % pacientov.

Celkovo 8 pacientov (0,6 %) zomrelo na infekciu ako komplikáciu, ktorá sa vyskytla počas neutropénie.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Zápcha je skupinovým účinkom alkaloidov z rodu vinca: u 11,8 % pacientov sa vyskytla závažná zápcha počas liečby vinflunínom. Ileus 3./4. stupňa hlásený u 1,9 % pacientov bol reverzibilný, pokiaľ bol liečený pod dohľadom lekára. Zápcha sa lieči pod dohľadom lekára (pozri časť 4.4).

Poruchy nervového systému

Senzorická periférna neuropatia je skupinovým účinkom alkaloidov z rodu vinca. 3. stupeň sa objavil u 0,6 % pacientov. U všetkých pacientov neuropatia počas liečby ustúpila.

Zaznamenali sa zriedkavé prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej encefalopatie (pozri časť 4.4).

Poruchy kardiovaskulárneho systému

Účinky na srdce sú známym skupinovým účinkom alkaloidov z rodu vinca. U 0,5 % pacientov sa objavil infarkt myokardu alebo ischemia a väčšina z nich mala už predtým kardiovaskulárne ochorenie alebo rizikové faktory. Jeden pacient zomrel po infarkte myokardu a ďalší pacient z dôvodu zástavy srdcovej a respiračnej sústavy.

Po podaní vinflunínu bolo pozorovaných zopár predĺžení QT intervalu.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

U 3,2 % pacientov sa vyskytla dýchavičnosť, ale zriedkavo bola závažného charakteru (3./4. stupňa: 1,2 %).

U jedného pacienta liečeného vinflunínom s rôznym umiestnením indikácie bol hlásený bronchospazmus.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Hlavný toxický účinok z dôvodu predávkovania vinflunínom je supresia kostnej drene s rizikom závažnej infekcie.

Neexistuje známe antidotum pre predávkovanie vinflunínom. V prípade predávkovania sa má pacient umiestniť na špecializovanej jednotke a starostlivo sledovať vitálne funkcie. Je potrebné zabezpečiť aj ostatné vhodné opatrenia, ako sú krvné transfúzie, podávanie antibiotík a rastových faktorov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, alkaloidy z rodu Vinca (zimozeleň) a ich analógy, ATC kód: L01CA05

Mechanizmus účinku

Vinflunín sa viaže na tubulín na väzbové miesta vinca alebo v blízkosti nich, pričom dochádza k inhibícii jeho polymerizácie na mikrotubuly, čo vedie k supresii, prerušeniu dynamiky mikrotubulov, mitotickej zástave a apoptóze. Vinflunín *in vivo* prejavuje významnú protinádorovú aktivitu proti širokému spektru ľudských xenoimplantátov u myší z hľadiska oboch, predĺženia prežívania aj inhibície rastu nádoru.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Jedna štúdia fázy III a dve štúdie fázy II podporujú používanie Javloru na liečbu pokročilého alebo metastatického karcinómu z prechodných buniek urotelu ako liečbu druhej línie po zlyhaní predchádzajúcej liečby obsahujúcej platínu.

V dvoch multicentrických, otvorených klinických štúdiách fázy II s jedným ramenom bolo liečených vinflunínom celkovo 202 pacientov.

V multicentrickej, otvorenej, kontrolovanej klinickej štúdii fázy III bolo 253 pacientov randomizovaných na liečbu vinflunínom + BSC (najlepšia podporná liečba) a 117 pacientov do ramena BSC.

Medián celkového prežívania bol 6,9 mesiacov (vinflunín + BSC) oproti 4,6 mesiacom (BSC), rozdiel však nebol štatisticky významný; pomer rizika 0,88 (95% CI 0,69; 1,12). Štatisticky významný účinok sa však pozoroval na prežívanie bez progresie. Medián PFS bol 3,0 mesiacov (vinflunín + BSC) oproti 1,5 mesiaca (BSC) ($p=0,0012$).

Okrem toho, prešpecifická multivariátna analýza uskutočnená na populácii so zámerom liečiť (ITT) preukázala, že vinflunín mal štatisticky významný liečebný účinok ($p=0,036$) na celkové prežívanie, ak sa vzali do úvahy prognostické faktory (PS, viscerálne postihnutie, alkalické fosfatázy, hemoglobín, ožarovanie panvy); pomer rizika 0,77 (95% CI 0,61; 0,98). Štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní ($p=0,040$) bol tiež pozorovaný vo vhodnej populácii (z ktorej bolo vylúčených 13 pacientov s klinicky významnými priestupkami už na začiatku, ktorí neboli vhodní na liečbu); pomer rizika 0,78 (95% CI 0,61; 0,99). Považovala sa za najdôležitejšiu populáciu pre analýzu účinnosti, pretože najlepšie vyjadrovala populáciu so zámerom liečiť.

Účinnosť sa preukázala u pacientov s predchádzajúcim použitím cisplatiny alebo bez neho.

Vo vhodnej populácii preukázali analýzy podskupiny podľa predchádzajúceho použitia cisplatiny oproti BSC na celkové prežívanie (OS) HR (95% CI) = [0,64 (0,40 – 1,03); $p=0,0821$] pri chýbajúcom predchádzajúcom použití cisplatiny a HR (95% CI) = [0,80 (0,60 – 1,06); $p=0,1263$] pri predchádzajúcom použití cisplatiny. Po úprave na prognostické faktory analýzy OS v podskupinách pacientov bez predchádzajúceho použitia cisplatiny preukázali HR (95% CI) = [0,53 (0,32 – 0,88); $p=0,0143$] a s predchádzajúcim použitím cisplatiny HR (95% CI) = [0,70 (0,53 – 0,94); $p=0,0174$]. V analýzach podskupiny s predchádzajúcim použitím cisplatiny oproti BSC pre prežívanie bez progresie (PFS) boli výsledky: HR (95% CI) = [0,55 (0,34 – 0,89); $p=0,0129$] bez predchádzajúceho použitia cisplatiny a HR (95% CI) = [0,64 (0,48 – 0,85); $p=0,0040$] s predchádzajúcim použitím cisplatiny. Po úprave na prognostické faktory analýzy PFS v podskupinách pacientov bez predchádzajúceho použitia cisplatiny preukázali HR (95% CI) = [0,51 (0,31 – 0,86); $p=0,0111$] a s predchádzajúcim použitím cisplatiny HR (95% CI) = [0,63 (0,48 – 0,84); $p=0,0016$].

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Javlorom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe karcinómu močovej rúry a močového mechúra a liečbe karcinómu prsníka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika vinflunínu je lineárna v rozmedzí podávaných dávok (od 30 mg/m² do 400 mg/m²) u pacientov s rakovinou.

Expozícia krvi vinflunínom (AUC) významne korelovala so závažnosťou leukopénie, neutropénie a vyčerpanosti.

Distribúcia

Vinflunín sa stredne viaže na plazmatické bielkoviny u ľudí ($67,2 \pm 1,1\%$) s pomerom medzi plazmou a celkovými krvnými koncentráciami $0,80 \pm 0,12$. Väzba na bielkoviny zahŕňa predovšetkým lipoproteíny s vysokou hustotou a sérový albumín a je nesaturovateľná v rozmedzí koncentrácií vinflunínu pozorovaných u pacientov. Väzba na alfa-1 kyslý glykoproteín a na krvné doštičky je zanedbateľná ($< 5\%$).

Terminálny distribučný objem je veľký, $2\,422 \pm 676$ litrov (asi 35 l/kg) naznačuje rozsiahlu distribúciu do tkanív.

Biotransformácia

Všetky identifikované metabolity sa tvoria izoenzymom cytochrómu CYP3A4, s výnimkou 4-O-deacetylvinflunínu (DVFL), jediného aktívneho metabolitu a hlavného metabolitu v krvi, ktorý sa tvorí mnohopočetnými esterázami.

Eliminácia

Vinflunín sa eliminuje multiexponenciálnym koncentračným poklesom, s terminálnym polčasom ($t_{1/2}$) takmer 40 hodín. DVFL sa tvorí pomaly a eliminuje sa pomalšie ako vinflunín ($t_{1/2}$ približne 120 hodín).

Vinflunín a jeho metabolity sa vylučujú prostredníctvom stolice (2/3) a moču (1/3).

Vo farmakokinetickej analýze populácie u 372 pacientov (656 farmakokinetických profilov) bol celkový klírens krvi 40 l/hod s nízkou interindividuálnou (25 %) a intraindividuálnou (8 %) variabilitou, vyjadrenou ako koeficient zmeny.

Farmakokinetika v špeciálnych populáciách

Porucha funkcie pečene

U 25 pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene sa nepozorovala žiadna zmena vo farmakokinetike vinflunínu a DVFL v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene. To sa následne potvrdilo farmakokinetickou analýzou populácie (chýbajúci vzťah medzi klírensom vinflunínu a biologickými markermi poruchy funkcie pečene). U pacientov s poruchou funkcie pečene sa však odporúčajú úpravy dávok (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

U 2 skupín pacientov s poruchou funkcie obličiek klasifikovanou podľa vypočítaných hodnôt klírensu kreatinínu (CrCl) sa uskutočnila farmakokinetická štúdia fázy I: skupina 1 (n=13 pacientov) so stredne závažnou poruchou ($40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$) a skupina 2 (n=20 pacientov) so závažnou poruchou ($20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$). Farmakokinetické výsledky tejto štúdie naznačili zníženie klírensu vinflunínu pri zníženom CrCl. To sa následne potvrdilo farmakokinetickou analýzou populácie (56 pacientov s klírensom kreatinínu v rozmedzí 20 ml/min a 60 ml/min), ktorá preukázala ovplyvnenie klírensu vinflunínu hodnotou klírensu kreatinínu (vzorec Cockcrofta a Gaulta). U pacientov so stredne závažnou a závažnou poruchou funkcie obličiek sa odporúčajú úpravy dávok (pozri časť 4.2).

Staršie osoby (≥ 75 rokov)

Farmakokinetická štúdia fázy I s vinflunínom sa uskutočnila u starších pacientov (n=46). Dávky vinflunínu boli upravené podľa 3 vekových skupín tak, ako je to uvedené nižšie:

Vek (roky)	Počet pacientov	Vinflunín (mg/m ²)
------------	-----------------	--------------------------------

[70 – 75 [17	320
[75 – 80 [15	280
≥ 80	14	250

Klírens vinflunínu sa významne znížil u pacientov vo veku ≥ 80 rokov v porovnaní s kontrolnou skupinou mladších pacientov vo veku < 70 rokov. Farmakokinetika VFL sa nezmenila u pacientov vo veku $70 \leq \text{vek} < 75$ rokov a $75 \leq \text{vek} < 80$ rokov.

Na základe oboch FK údajov aj údajov o bezpečnosti sa u starších skupín odporúčajú zníženia dávky: $75 \leq \text{vek} < 80$ rokov; a vek ≥ 80 rokov. V ďalších cykloch sa má dávka upraviť v prípade toxicít (pozri časť 4.2).

Ostatné

Podľa farmakokinetickej analýzy populácie nemalo pohlavie ani výkonnostný stav (skóre ECOG) žiadny vplyv na klírens vinflunínu, ktorý je priamo úmerný s plochou povrchu tela.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie distribúcie s použitím zobrazovacích techník po podaní rádioaktívneho vinflunínu u potkanov preukázali, že hladiny látky v pľúcach, obličkách, pečeni, slinných a endokrinných žľazách a gastrointestinálnom trakte boli náhle vyššie ako hladiny v krvi.

Predklinické údaje odhalili stredne závažnú až závažnú neutropéniu a ľahkú anémiu u všetkých sledovaných druhov, s toxicitou pečene u psov a potkanov (vyznačujúcou sa na dávke závislými nárastmi pečeňových transamináz a nekrózou pečene/hepatocelulárnymi zmenami pri vysokých dávkach). Tieto toxické účinky súviseli s dávkou a boli úplne alebo čiastočne reverzibilné po 1-mesačnej prestávke. Vinflunín neindukoval periférnu neuropatiu u zvierat. Preukázalo sa, že vinflunín je klastogénny (indukuje poškodenie chromozómov) v mikronukleových testoch *in vivo* u potkanov, tiež mutagénny a klastogénny v prípade skúmania lymfómu myši (bez metabolickej aktivácie).

Karcinogénny potenciál vinflunínu sa neskúmal.

V reprodukčných štúdiách sa zdalo, že vinflunín je embryoletálny a teratogénny u králikov a teratogénny u potkanov. Počas štúdie prenatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov indukoval vinflunín malformácie uteru a vagíny u 2 samíc a mal nežiaduci vplyv na párenie a/alebo implementáciu vajíčka a značne znižoval počet *oplodnených vajíčok*.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

3 roky.

Zriedený roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila pre zriedený liek nasledovne:

- chránený pred svetlom v polyetylénovom alebo polyvinylchloridovom infúznom vaku: až 6 dní pri uchovávaní v chladničke ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) alebo až 24 hodín pri $25\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- vystavený svetlu v polyetylénovom alebo polyvinylchloridovom infúznom sete až 1 hodinu pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď po zriedení. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykoná za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadné injekčné liekovky zo skla typu I, uzatvorené šedou butylovou alebo čiernou chlorobutylovou gumovou zátkou a pokryté hliníkovým prstencom a krytom. Každá injekčná liekovka obsahuje buď 2 ml (50 mg vinflunínu), 4 ml (100 mg vinflunínu), alebo 10 ml (250 mg vinflunínu) infúzneho koncentrátu.

Veľkosti balenia: 1 a 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné pokyny na prípravu a podanie.

Vinflunín je cytotoxický protirakovinový liek a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach, pri zaobchádzaní s Javlorom je potrebná opatrnosť. Je potrebné vziať do úvahy postupy na vhodné zaobchádzanie a likvidáciu protirakovinových liekov. Všetky postupy na presun si vyžadujú prísne dodržiavanie aseptických techník, najlepšie je použitie boxu s laminárnym vertikálnym prúdením. Infúzny roztok Javlora má pripravovať a podávať personál, ktorý je náležite vyškolený v zaobchádzaní s cytotoxickými látkami. Gravidné zdravotnícke pracovníčky nesmú zaobchádzať s Javlorom. Odporúča sa používať rukavice, okuliare a ochranný odev.

Ak príde roztok do kontaktu s kožou, koža sa má ihneď a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak príde roztok do kontaktu so sliznicami, sliznice sa majú dôkladne opláchnuť vodou.

Riedenie koncentrátu

Objem Javlora (koncentrátu), ktorý zodpovedá vypočítanej dávke vinflunínu, sa má zmiešať v 100 ml vaku s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Môže sa použiť tiež infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %). Až do podania sa má zriedený roztok chrániť pred svetlom (pozri časť 6.3).

Spôsob podávania

LEN na intravenózne použitie.

Javlor je len na jednorazové použitie.

Po zriedení koncentrátu Javlora sa bude infúzny roztok podávať nasledovne:

- Má sa zriadiť venóznym prístupom pre 500 ml vak injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) vo veľkej žile prednostne v hornej časti predlaktia alebo pomocou centrálnej žilovej súpravy. Žilám na chrbte ruky a žilám v blízkosti kĺbov sa treba vyhnúť.
- Intravenózne infúzie sa má začať polovicou z 500 ml vaku infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %), t.j. 250 ml, voľne stekajúcou na prepláchnutie žily.

- Javlor infúzny roztok sa má zaviesť do vedľajšieho injekčného portu čo najbližšie k 500 ml vaku na ďalšie riedenie Javloru počas podávania.
- Javlor infúzny roztok sa má podávať infúziou po dobu 20 minút.
- Počas infúzie sa má často kontrolovať priechodnosť a dodržiavať opatrenia na zabránenie extravazácie.
- Po skončení infúzie sa má zvyšnými 250 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) vo vaku prepláchnuť rýchlosťou 300 ml/hod. Na prepláchnutie žily má vždy po podaní infúzneho roztoku Javlor nasledovať podanie minimálne rovnakého objemu infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické lieky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francúzsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/550/001-012

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. septembra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. mája 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
F-64320 Idron
Francúzsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia PSUR zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Javlor 25 mg/ml infúzny koncentrát
vinflunín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden mililiter koncentráту obsahuje 25 mg vinflunínu (vo forme ditartrátu).

Jedna 2 ml injekčná liekovka obsahuje 50 mg vinflunínu (vo forme ditartrátu).

Jedna 4 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg vinflunínu (vo forme ditartrátu).

Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 250 mg vinflunínu (vo forme ditartrátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Voda na injekciu ako pomocná látka.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát

1 injekčná liekovka s objemom 2 ml

10 injekčných liekoviek s objemom 2 ml

1 injekčná liekovka s objemom 4 ml

10 injekčných liekoviek s objemom 4 ml

1 injekčná liekovka s objemom 10 ml

10 injekčných liekoviek s objemom 10 ml

50 mg/2 ml

100 mg/4 ml

250 mg/10 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

LEN na intravenózne použitie po zriedení.

Liek je smrteľný, ak sa podá inými cestami.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxické: Zaobchádzajte opatrne

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

Čas použiteľnosti zriedeného lieku je uvedený v písomnej informácii pre používateľa.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.



Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/09/550/001 (škatuľka s 1 injekčnou liekovkou s objemom 2 ml so šedou zátkou)
EU/1/09/550/002 (škatuľka s 10 injekčnými liekovkami s objemom 2 ml so šedou zátkou)
EU/1/09/550/003 (škatuľka s 1 injekčnou liekovkou s objemom 4 ml so šedou zátkou)
EU/1/09/550/004 (škatuľka s 10 injekčnými liekovkami s objemom 4 ml so šedou zátkou)
EU/1/09/550/005 (škatuľka s 1 injekčnou liekovkou s objemom 10 ml so šedou zátkou)
EU/1/09/550/006 (škatuľka s 10 injekčnými liekovkami s objemom 10 ml so šedou zátkou)
EU/1/09/550/007 (škatuľka s 1 injekčnou liekovkou s objemom 2 ml s čiernou zátkou)
EU/1/09/550/008 (škatuľka s 10 injekčnými liekovkami s objemom 2 ml s čiernou zátkou)
EU/1/09/550/009 (škatuľka s 1 injekčnou liekovkou s objemom 4 ml s čiernou zátkou)
EU/1/09/550/010 (škatuľka s 10 injekčnými liekovkami s objemom 4 ml s čiernou zátkou)
EU/1/09/550/011 (škatuľka s 1 injekčnou liekovkou s objemom 10 ml s čiernou zátkou)
EU/1/09/550/012 (škatuľka s 10 injekčnými liekovkami s objemom 10 ml s čiernou zátkou)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo}

SN: {číslo}

NN: {číslo}

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA NA INJEKČNEJ LIEKOVKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Javlor 25 mg/ml infúzny koncentrát
vinflunín
Po zriedení podávať LEN i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Prečítajte si písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Javlor 25 mg/ml infúzny koncentrát vinflunín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Javlor a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Javlor
3. Ako používať Javlor
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Javlor
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Javlor a na čo sa používa

Javlor obsahuje liečivo vinflunín, ktoré patrí do skupiny protirakovinových liekov nazývaných alkaloidy z rodu vinca. Tieto lieky ovplyvňujú rast rakovinovej bunky a to tak, že zastavujú jej delenie, čo vedie k usmrteniu bunky (cytotoxicita).

Javlor sa používa na liečbu pokročilého alebo metastatického karcinómu močového mechúra a močového traktu, keď zlyhala predchádzajúca liečba liekmi, ktoré obsahujú platínu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Javlor

Nepoužívajte Javlor

- ak ste alergický na liečivo (vinflunín) alebo na iné alkaloidy z rodu vinca (vinblastín, vinkristín, vindezín, vinorelbín),
- ak ste prekonali (počas posledných 2 týždňov) alebo práve teraz máte závažnú infekciu.
- ak máte príliš nízke hladiny bielych krviniek a/alebo krvných doštičiek,
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Oznámte svojmu lekárovi:

- keď máte problémy s pečeňou, obličkami alebo srdcom,
- keď sa u vás objavia neurologické príznaky, ktoré môžu byť prejavmi „syndrómu reverzibilnej posteriornej encefalopatie“: opuch mozgu so zvyčajne dočasnými účinkami ako sú bolesti hlavy, zmeny duševného stavu, ktoré môžu viesť k zmätenosti a kóme, kŕče, zmeny videnia a vysoký krvný tlak, nevoľnosť a vracanie, pretože môže byť potrebné ukončenie užívania tohto lieku,
- keď sa u vás objavia príznaky hyponatriémie (nízka hladina sodíka v krvi) alebo „syndrómu neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu“, ako sú bolesť hlavy, únava, záchvaty kŕčov (epileptické záchvaty) alebo kóma. Počas liečby Javlorom sa odporúča pravidelné sledovanie hladiny sodíka v sére.
- keď užívate iné lieky uvedené v časti „Iné lieky a Javlor“ nižšie,
- keď trpíte zápchou alebo ste sa liečili liekmi proti bolesti (opioidy) alebo trpíte rakovinou brucha alebo ste v minulosti podstúpili chirurgický zákrok v oblasti brucha. Zápcha je veľmi častým vedľajším účinkom Javloru. Na predchádzanie zápche vám môžu podať prehľadnú.

- keď plánujete mať dieťa (pozri dôležité odporúčania pre mužov a ženy v časti „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“ nižšie).

Pred liečbou a počas nej bude váš krvný obraz pravidelne kontrolovaný, pretože nízky počet krvných buniek je veľmi častým vedľajším účinkom Javloru.

Intratekálne podávanie Javloru môže byť smrteľné. Javlor sa nesmie podávať intratekálne (do miechy).

Deti a dospievajúci

Javlor nie je určený na použitie u detí a dospievajúcich.

Iné lieky a Javlor

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Oznámte svojmu lekárovi, hlavne ak užívate lieky obsahujúce niektoré z nasledujúcich liečiv:

- ketokonazol a itrakonazol používané na liečbu plesňovej infekcie,
- opioidy, ktoré sa používajú na liečbu bolesti,
- ritonavir používaný na liečbu HIV infekcie,
- doxorubicín, pegylovaný lipozomálny doxorubicín, paklitaxel a docetaxel používané na liečbu niektorých typov nádorového ochorenia,
- rifampicín používaný na liečbu tuberkulózy alebo meningitídy,
- rastlinný prípravok obsahujúci *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný) používaný na liečbu miernej alebo stredne závažnej depresie.

Alebo ak užívate lieky, o ktorých je známe že vyvolávajú zmeny na elektrokardiograme (EKG), najmä lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú „predĺženie QT intervalu“.

Javlor a jedlo a nápoje

Oznámte svojmu lekárovi, ak pijete grapefruitový džús, pretože môže zvýšiť účinok Javloru.

Máte tiež piť vodu a jesť jedlá s vysokým obsahom vláknin.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete s liečbou.

Ak ste žena alebo muž v reprodukčnom veku, musíte používať vhodnú a účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a ešte 4 mesiace, ak ste muž, alebo 7 mesiacov, ak ste žena, po poslednej dávke Javloru.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, nemáte dostať Javlor, pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné.

Ak počas liečby otehotníte, mali by ste byť informovaná o riziku pre nenarodené dieťa a mali by vás starostlivo sledovať.

Dojčenie

Počas liečby Javlorom nesmiete dojčiť.

Plodnosť

Ak plánujete splodiť dieťa, poraďte sa so svojím lekárom. Možno sa budete chcieť poradiť o konzervácii spermií pred začatím liečby z dôvodu možnosti nezvratnej neplodnosti v dôsledku liečby vinflunínom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Javlor môže spôsobiť vedľajšie účinky ako napr. únava a závrat. Ak sa u vás objavia vedľajšie účinky, ktoré ovplyvnia vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

3. Ako používať Javlor

Dávka

Odporúčaná dávka u dospelých pacientov je 320 mg/m² plochy povrchu tela (vypočíta ju lekár na základe vašej telesnej hmotnosti a výšky). Liečba sa bude opakovať každé 3 týždne.

U pacientov vo veku do 75 rokov nie je potrebná úprava dávky. Ak máte 75 rokov alebo viac, váš lekár vám dávku upraví.

Váš lekár tiež upraví úvodnú dávku Javloru na základe vášho fyzického stavu a špecifických okolností:

- ak ste predtým podstúpili ožarovanie panvy,
- ak máte stredne závažné alebo závažné problémy s obličkami,
- ak máte problémy s pečeňou.

Ak sa u vás objavia určité vedľajšie účinky, váš lekár môže dávku Javloru počas liečby znížiť, oddialiť alebo môže liečbu prerušiť.

Ako sa Javlor podáva

Javlor sa MUSÍ podávať LEN intravenózne (do žily)

Javlor vám bude podávať zdravotnícky pracovník (vyškolený v používaní protinádorovej liečby na špecializovanom oddelení zdravotníckeho zariadenia) formou intravenózneho infúzie (po kvapkách do žily) trvajúcej 20 minút.

Javlor je koncentrát, ktorý sa musí pred podaním nariediť.

Ak vám podajú viac lieku Javlor, ako máte dostať

Tento liek vám podá váš lekár alebo zdravotná sestra. V prípade, že vám podajú príliš veľa lieku (predávkovanie), váš lekár skontroluje, či sa u vás nevyskytnú vedľajšie účinky.

Ak zabudnete použiť Javlor

Je veľmi dôležité, aby ste nevynechali dávku tohto lieku. Ak vynecháte návštevu lekára, ihneď zavolajte svojmu lekárovi a dohodnite si nový termín návštevy.

Ak prestanete používať Javlor

Váš lekár rozhodne, kedy máte liečbu ukončiť. Ak si želáte liečbu ukončiť predčasne, budete musieť so svojím lekárom prediskutovať ďalšie možnosti liečby, ktoré sú k dispozícii.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa používania tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vás počas liečby Javlorom objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov:

- horúčka a/alebo zimnica, ktoré môžu byť prejavom infekcie,
- bolesť na hrudi, ktorá môže byť prejavom srdcového záchvatu,
- zápcha, ktorá pretrváva do liečby preháňadlami,
- neurologické príznaky, ktoré môžu byť prejavom „syndrómu reverzibilnej posteriornej encefalopatie“: opuch mozgu so zvyčajne dočasnými účinkami ako sú bolesti hlavy, zmeny duševného stavu, ktoré môžu viesť k zmätenosti a kóme, kŕče, zmeny videnia a vysoký krvný tlak, nevoľnosť a vracanie (pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“).

Ďalšie vedľajšie účinky môžu zahŕňať:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť brucha, nevoľnosť, vracanie

- zápcha, hnačka
- zápal sliznice úst (stomatitída)
- vyčerpanosť (asténia), bolesť svalov (myalgia)
- nedostatočné vnímanie dotyku v dôsledku poškodenia nervov (periférna senzorická neuropatia)
- úbytok na hmotnosti, pokles chuti do jedla
- vypadávanie vlasov (alopécia)
- reakcie v mieste vpichu (bolesť, začervenanie, opuch)
- horúčka
- nízky počet bielych krviniek, červených krviniek a/alebo krvných doštičiek (pozorovaný vo výsledkoch vyšetrení krvi)
- nízke hladiny sodíka v krvi (hyponatriémia) pozorované vo výsledkoch vyšetrení krvi.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- infekcie (neutropenická infekcia, febrilná neutropénia, infekcie (vírusové, bakteriálne, hubové)) s príznakmi ako sú vysoká horúčka a zhoršenie celkového zdravotného stavu
- zimnica, nadmerné potenie (hyperhidróza), bolesť
- alergická (precitlivosť), dehydratácia, bolesť hlavy, kožná vyrážka, svrbenie (pruritus), žihľavka
- strata pohybu črevných svalov (ileus), tráviace problémy (dyspepsia), ťažkosti s prehĺtaním (dysfágia), bukálne poruchy (bolesť v ústach, na jazyku a bolesť zubov), zmena chuti
- svalová slabosť, bolesť sánky, bolesť končatín, bolesť chrbta, bolesť kĺbov, bolesť svalov, bolesť kosti, bolesť ucha
- závrat, nespavosť, dočasná strata vedomia (mdloby)
- problémy s pohybmi tela v dôsledku poškodenia nervov (neuropatia) a bolesti nervov (neuralgia)
- rýchly pulz (tachykardia), zvýšenie krvného tlaku, zníženie krvného tlaku
- problémy s dýchaním (dyspnoe), kašeľ, bolesť na hrudi
- opuch ramien, rúk, chodidiel, členkov, nôh a iných častí vášho tela (edém)
- zápal žíl (flebitída) a tvorba krvných zrazenín v cievach (žilová trombóza).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- infekcia krvi s nízkym počtom bielych krviniek (neutropenická sepsa)
- poruchy videnia
- suchá koža, sčervenanie kože (erytém)
- poškodenie nervu spôsobujúce poruchy svalovej kontrakcie (periférna motorická neuropatia)
- zápal trubice, ktorá vedie do žalúdka (ezofagitída), bolesť pri prehĺtaní (odynofágia), bolesť v hrdle (faryngálna bolesť), choroby d'asiens
- prírastok na hmotnosti
- problémy s močením čo môže byť prejavom nesprávnej funkcie obličiek (zlyhávanie obličiek)
- zvonenie alebo bzučanie v ušiach (tinnitus)
- zvýšenie pečenej enzýmov (transamináz) pozorované vo výsledkoch vyšetrení krvi
- „Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu“, čo je stav, ktorý spôsobuje nízke hladiny sodíka v krvi
- nádorová bolesť
- pocit točenia (vertigo)
- srdcový infarkt (infarkt myokardu), znížené prekrvenie (ischémia myokardu) ťažkosti s dýchaním, ktoré môžu byť príznakom stavu známeho ako syndróm akútnej respiračnej tiesne a môžu byť závažné a život ohrozujúce
- extravazácia (keď liek, ktorý sa bežne podáva do žily, presiakne alebo sa náhodne injekčne podá do tkaniva obklopujúceho žilu, kde môže spôsobiť vážne poškodenie).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Javlor

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na injekčnej liekovke a škatuľke po EXP.

Je veľmi nepravdepodobné, že vás požiadajú, aby ste sami uchovávali tento liek. Podmienky uchovávania sú podrobne uvedené v časti určenej pre lekárov alebo zdravotníckych pracovníkov.

Neotvorené injekčné liekovky

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Zriedený roztok

Zriedený roztok sa má použiť okamžite.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Javlor obsahuje

- Liečivo je vinflunín. Každý mililiter koncentráту obsahuje 25 mg vinflunínu (vo forme ditartrátu).
Jedna 2 ml injekčná liekovka obsahuje 50 mg vinflunínu (vo forme ditartrátu).
Jedna 4 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg vinflunínu (vo forme ditartrátu).
Jedna 10 ml injekčná liekovka obsahuje 250 mg vinflunínu (vo forme ditartrátu).
- Ďalšia zložka je voda na injekciu.

Ako vyzerá Javlor a obsah balenia

Javlor je číry, bezfarebný až bledožltý roztok. Je dodávaný v priehľadných sklenených injekčných liekovkách obsahujúcich 2 ml, 4 ml alebo 10 ml koncentráту, uzatvorených gumovou zátkou. Každé balenie obsahuje 1 alebo 10 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour

Francúzsko

Výrobca

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du Béarn

F-64320 Idron

Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii.

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

POKYNY NA POUŽITIE

Všeobecné pokyny na prípravu a podanie.

Vinflunín je cytotoxický protirakovinový liek a rovnako ako pri iných potenciálne toxických látkach, pri zaobchádzaní s Javlorom je potrebná opatrnosť. Je potrebné vziať do úvahy postupy na vhodné zaobchádzanie a likvidáciu protirakovinových liekov. Všetky postupy na presun si vyžadujú prísne dodržiavanie aseptických techník, najlepšie je použitie boxu s laminárnym vertikálnym prúdením. Infúzny roztok Javloru má pripravovať a podávať personál, ktorý je náležite vyškolený v zaobchádzaní s cytotoxickými látkami. Gravidné zdravotnícke pracovníčky nesmú zaobchádzať s Javlorom. Odporúča sa používať rukavice, okuliare a ochranný odev. Ak príde roztok do kontaktu s kožou, koža sa má ihneď a dôkladne umyť mydlom a vodou. Ak príde roztok do kontaktu so sliznicami, sliznice sa majú dôkladne opláchnuť vodou.

Riedenie koncentrátu

Objem Javloru (koncentrátu), ktorý zodpovedá vypočítanej dávke vinflunínu, sa má zmiešať v 100 ml vaku s infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Môže sa použiť tiež infúzny roztok glukózy 50 mg/ml (5 %). Až do podania sa má zriedený roztok chrániť pred svetlom.

Spôsob podávania

LEN na intravenózne použitie.

Javlor je len na jednorazové použitie.

Po zriedení koncentrátu Javlor sa bude infúzny roztok podávať nasledovne:

- Má sa zriadiť venóznym prístupom pre 500 ml vak injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) vo veľkej žile prednostne v hornej časti predlaktia alebo pomocou centrálnej žilovej súpravy. Žilám na chrbte ruky a žilám v blízkosti kĺbov sa treba vyhnúť.
- Intravenózna infúzia sa má začať polovicou z 500 ml vaku infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %), t.j. 250 ml, voľne stekajúcou na prepláchnutie žily.
- Javlor infúzny roztok sa má zaviesť do vedľajšieho injekčného portu čo najbližšie k 500 ml vaku na ďalšie riedenie Javloru počas podávania.
- Javlor infúzny roztok sa má podávať infúziou po dobu 20 minút.
- Počas infúzie sa má často kontrolovať priechodnosť a dodržiavať opatrenia na zabránenie extravazácie.
- Po skončení infúzie sa má zvyšnými 250 ml infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %) vo vaku prepláchnuť rýchlosťou 300 ml/hod. Na prepláchnutie žily má vždy po podaní infúzneho roztoku Javlor nasledovať podanie minimálne rovnakého objemu infúzneho roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo infúzneho roztoku glukózy 50 mg/ml (5 %).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má byť zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami pre cytotoxické lieky.

Podmienky na uchovávanie:

Neotvorené injekčné liekoviek:

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Zriedený roztok:

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa stanovila pre zriedený roztok nasledovne:

- chránené pred svetlom v polyetylénových alebo polyvinylchloridových infúzných vakoch až 6 dní v chladničke (2 °C – 8 °C) alebo až 24 hodín pri 25 °C.
- vystavené svetlu v polyetylénových alebo polyvinylchloridových infúzných setoch pri 25 °C až 1 hodinu.

Z mikrobiologického hľadiska sa liek má použiť ihneď po zriedení. Ak sa nepoužije ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a nemali by byť za normálnych okolností dlhšie ako 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykoná za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.