

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Javlor 25 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα ml πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg vinflunine (ως ditartrate).

Ένα φιαλίδιο των 2 mL περιέχει 50 mg vinflunine (ως ditartrate).

Ένα φιαλίδιο των 4 mL περιέχει 100 mg vinflunine (ως ditartrate).

Ένα φιαλίδιο των 10 mL περιέχει 250 mg vinflunine (ως ditartrate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Διαυγές, άχρωμο προς υποκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Javlor ενδείκνυται σε μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο των ουροφόρων οδών μετά την αποτυχία προηγούμενου δοσολογικού σχήματος με πλατίνα.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της vinflunine δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με φυσική κατάσταση ≥ 2 .

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με vinflunine πρέπει να ξεκινά υπό την ευθύνη ιατρού ειδικευμένου στη χρήση αντικαρκινικής χημειοθεραπείας και περιορίζεται σε μονάδες εξειδικευμένες στη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας.

Πριν από κάθε κύκλο, η γενική εξέταση αίματος πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς, ώστε να ελέγχεται ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων (ANC), τα αιμοπετάλια και η αιμοσφαιρίνη καθώς η ουδετεροπενία, η θρομβοπενία και η αναιμία είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της vinflunine.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 320 mg/m² vinflunine ως 20 λεπτή ενδοφλέβια έγχυση κάθε 3 εβδομάδες.

Σε περίπτωση που η φυσική κατάσταση WHO/ECOG (PS) είναι 1 ή η PS είναι 0 και πριν από ακτινοβολήση της πυέλου, η θεραπεία πρέπει να ξεκινά με δόση 280 mg/m². Απουσία οποιασδήποτε αιματολογικής τοξικότητας κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου, η οποία προκαλεί καθυστέρηση της θεραπείας ή μείωση της δόσης, η δόση θα αυξάνεται στα 320 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες για τους επόμενους κύκλους.

Συνιστώμενη συγχορήγηση φαρμάκων

Προκειμένου να προληφθεί η δυσκοιλιότητα, συνιστώνται καθαρτικά και διατροφικά μέτρα που περιλαμβάνουν ενυδάτωση από το στόμα, από την ημέρα 1 έως την ημέρα 5 ή 7 μετά από κάθε χορήγηση vinflunine (βλ. παράγραφο 4.4).

Καθυστέρηση ή διακοπή της δόσης λόγω τοξικότητας

Πίνακας 1: Καθυστέρηση της δόσης για επόμενους κύκλους λόγω τοξικότητας

Τοξικότητα	Χορήγηση θεραπείας Ημέρας 1
Ουδετεροπενία (ANC < 1000 /mm ³) ή Θρομβοπενία (αιμοπετάλια < 100.000/mm ³)	- Καθυστερήστε μέχρι την ανάρρωση (ANC ≥ 1.000/mm ³ και αιμοπετάλια ≥ 100.000/mm ³) και προσαρμόστε τη δόση εάν είναι απαραίτητο (βλ. πίνακα 2) - Διακοπή εάν δεν υπάρξει ανάρρωση μέσα σε 2 εβδομάδες
Τοξικότητα οργάνων: μέτρια, σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή	- Καθυστερήστε μέχρι την ανάρρωση σε ήπια ή καθόλου τοξικότητα ή στην αρχική κατάσταση και προσαρμόστε τη δόση εάν είναι απαραίτητο (βλ. πίνακα 2) - Διακοπή εάν δεν υπάρξει ανάρρωση μέσα σε 2 εβδομάδες
Καρδιακή ισχαιμία σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή στηθάγχης	- Διακοπή

Προσαρμογές της δόσης λόγω τοξικότητας

Πίνακας 2: Προσαρμογές της δόσης λόγω τοξικότητας

Τοξικότητα (NCI CTC v 2.0)*	Προσαρμογή δόσης				
	Αρχική δόση vinflunine 320 mg/m ²			Αρχική δόση vinflunine 280 mg/m ²	
	Πρώτο Περιστατικό	2 ^ο διαδοχικό περιστατικό	3 ^ο διαδοχικό περιστατικό	Πρώτο Περιστατικό	2 ^ο διαδοχικό περιστατικό
Ουδετεροπενία Βαθμού 4 (ANC < 500/mm ³) > 7 ημέρες	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Οριστική διακοπή Θεραπείας	250 mg/m ²	Οριστική διακοπή Θεραπείας
Εμπύρετη Ουδετεροπενία (ANC < 1.000/mm ³ και πυρετός ≥ 38,5°C)					
Βλεννογονίτιδα ή Δυσκοιλιότητα Βαθμού 2 ≥ 5 ημέρες ή Βαθμού ≥ 3 ανεξαρτήτως διάρκειας ¹					
Άλλη τοξικότητα Βαθμού ≥ 3 (σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή) (εκτός από έμετο Βαθμού 3 ή ναυτία ²)					

*Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου, Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας Έκδοση 2.0 (NCI -CTC v 2.0)

¹ Η Βαθμού 2 δυσκοιλιότητα κατά NCI CTC ορίζεται ως δυσκοιλιότητα που απαιτεί καθαρτικά, η Βαθμού 3 ως επίμονη δυσκοιλιότητα, η οποία απαιτεί εκκένωση με τα χέρια ή υποκλυσμό, η Βαθμού 4 ως απόφραξη ή τοξικό megacolon. Η Βαθμού 2 βλεννογονίτιδα ορίζεται ως «μέτρια», η Βαθμού 3 ως «σοβαρή» και η Βαθμού 4 ως

«απειλητική για τη ζωή».

² Η Βαθμού 3 ναυτία κατά NCI CTC ορίζεται ως μη σημαντική αναρρόφηση, η οποία απαιτεί ενδοφλέβια υγρά. Ο Βαθμού 3 έμετος ως ≥ 6 επεισόδια σε 24 ώρες κατά την προθεραπεία ή ανάγκη για ενδοφλέβια υγρά.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Έχει ολοκληρωθεί μία μελέτη φαρμακοκινητικής και ανεκτικότητας φάσης I σε ασθενείς των οποίων η δοκιμασία ηπατικών λειτουργιών έχει αλλάξει (βλ. παράγραφο 5.2). Η φαρμακοκινητική της vinflunine δε μετεβλήθη σε αυτούς τους ασθενείς, ωστόσο με βάση τις μεταβολές των ηπατικών βιολογικών παραμέτρων μετά τη χορήγηση vinflunine (γ -γλουταμυλτρανσφεράσες (GGT), τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη), οι συνιστώμενες δόσεις είναι οι ακόλουθες:

- Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς:

- με χρόνο προθρομβίνης $> 70\%$ NV (Φυσιολογική Τιμή) και οι οποίοι εμφανίζουν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: [ULN (Ανώτερο Φυσιολογικό Όριο) $<$ χολερυθρίνη $\leq 1,5xULN$ και/ή $1,5xULN <$ τρανσαμινάσες $\leq 2,5xULN$ και/ή $ULN <$ GGT $\leq 5xULN$].

- με τρανσαμινάσες $\leq 2,5xULN$ ($< 5xULN$ μόνο σε περίπτωση ηπατικών μεταστάσεων).

- Η συνιστώμενη δόση vinflunine είναι 250 mg/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh βαθμού A) ή σε ασθενείς με χρόνο προθρομβίνης $\geq 60\%$ NV και $1,5xULN <$ χολερυθρίνη $\leq 3xULN$ και οι οποίοι εμφανίζουν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:

[τρανσαμινάσες $> ULN$ και/ή GGT $> 5xULN$].

- Η συνιστώμενη δόση vinflunine είναι 200 mg/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh βαθμού B) ή σε ασθενείς με χρόνο προθρομβίνης $\geq 50\%$ NV και χολερυθρίνη $> 3xULN$ και τρανσαμινάσες $> ULN$ και GGT $> ULN$.

Η vinflunine δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh βαθμού C) ή σε ασθενείς με χρόνο προθρομβίνης $< 50\%$ NV ή με χολερυθρίνη $> 5xULN$ ή με απομονωμένες τρανσαμινάσες $> 2,5xULN$ ($\geq 5xULN$ μόνο σε περίπτωση ηπατικών μεταστάσεων) ή με GGT $> 15xULN$.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς με CrCl (κάθαρση κρεατινίνης) > 60 mL/min συμπεριλαμβάνονταν και αντιμετωπίζονταν με τη συνιστώμενη δόση.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (40 mL/min \leq CrCl ≤ 60 mL/min), η συνιστώμενη δόση είναι 280 mg/m² μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (20 mL/min \leq CrCl < 40 mL/min), η συνιστώμενη δόση είναι 250 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.2).

Για περαιτέρω κύκλους, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σε περίπτωση τοξικότητας, όπως φαίνεται στον πίνακα 3 παρακάτω.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 75 ετών)

Δεν απαιτείται μεταβολή της δόσης που σχετίζεται με την ηλικία σε ασθενείς κάτω των 75 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι δόσεις που συνιστώνται σε ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 75 ετών είναι οι ακόλουθες:

- σε ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 75 ετών αλλά κάτω των 80 ετών, η δόση vinflunine που δίνεται είναι 280 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες.

- σε ασθενείς ηλικίας 80 ετών και πάνω, η δόση vinflunine που δίνεται είναι 250 mg/m² κάθε 3 εβδομάδες.

Για περαιτέρω κύκλους, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σε περίπτωση τοξικότητας, όπως φαίνεται στον πίνακα 3 παρακάτω:

Πίνακας 3: Προσαρμογές της δόσης λόγω τοξικότητας σε νεφρική δυσλειτουργία ή ηλικιωμένους ασθενείς

Τοξικότητα (NCI CTC v 2.0)*	Προσαρμογή δόσης			
	Αρχική δόση vinflunine 280 mg/m ²		Αρχική δόση vinflunine 250 mg/m ²	
	Πρώτο Περιστατικό	2 ^ο διαδοχικό περιστατικό	Πρώτο Περιστατικό	2 ^ο διαδοχικό περιστατικό
Ουδετεροπενία Βαθμού 4 (ANC < 500/mm ³) > 7 ημέρες	250 mg/m ²	Οριστική διακοπή Θεραπείας	225 mg/m ²	Οριστική διακοπή Θεραπείας
Εμπύρετη Ουδετεροπενία (ANC < 1.000/mm ³ και πυρετός ≥ 38,5°C)				
Βλεννογονίτιδα ή Δυσκοιλιότητα Βαθμού 2 ≥ 5 ημέρες ή Βαθμού ≥ 3 ανεξαρτήτως διάρκειας ¹				
Άλλη τοξικότητα Βαθμού ≥ 3 (σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή) (εκτός από έμετο Βαθμού 3 ή ναυτία ²)				

*Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου, Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας Έκδοση 2.0 (NCI CTC v 2.0)

¹ Η Βαθμού 2 δυσκοιλιότητα κατά NCI CTC ορίζεται ως δυσκοιλιότητα που απαιτεί καθαρτικά, η Βαθμού 3 ως επίμονη δυσκοιλιότητα, η οποία απαιτεί εκκένωση με τα χέρια ή υποκλυσμό, η Βαθμού 4 ως απόφραξη ή τοξικό megacolon. Η Βαθμού 2 βλεννογονίτιδα ορίζεται ως «μέτρια», η Βαθμού 3 ως «σοβαρή» και η Βαθμού 4 ως «απειλητική για τη ζωή».

² Η Βαθμού 3 ναυτία κατά NCI CTC ορίζεται ως μη σημαντική αναρρόφηση, η οποία απαιτεί ενδοφλέβια υγρά. Ο Βαθμού 3 έμετος ως ≥ 6 επεισόδια σε 24 ώρες κατά την προθεραπεία ή ανάγκη για ενδοφλέβια υγρά.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Javlor στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Javlor πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση. Το Javlor είναι για μία μόνο χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Το Javlor ΠΡΕΠΕΙ να χορηγείται ΜΟΝΟ ενδοφλέβια.

Το Javlor πρέπει να χορηγείται με 20-λεπτη ενδοφλέβια έγχυση και να ΜΗ δίνεται με ταχεία ενδοφλέβια δόση εφόδου (bolus).

Για τη χορήγηση της vinflunine μπορεί να χρησιμοποιηθούν είτε περιφερικές γραμμές είτε κεντρικός καθετήρας. Όταν εγχέεται μέσω περιφερικής φλέβας, η vinflunine μπορεί να προκαλέσει φλεβικό ερεθισμό (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση μικρών φλεβών ή φλεβών με σκλήρυνση, λεμφοειδήματος ή πρόσφατης φλεβοκέντησης της ίδιας φλέβας, μπορεί να προτιμηθεί η χρήση κεντρικού καθετήρα. Για την αποφυγή εξαγγειώσεων είναι σημαντικό να επιβεβαιώνεται η σωστή εισαγωγή της βελόνας πριν την έναρξη της έγχυσης.

Για ξέπλυμα της φλέβας, η χορήγηση του αραιωμένου Javlor πρέπει πάντα να ακολουθείται από τουλάχιστον ίσο όγκο χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) διάλυμα για έγχυση ή γλυκόζης 50 mg/mL (5%) διάλυμα για έγχυση.

Για λεπτομερείς οδηγίες χορήγησης, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε άλλα αλκαλοειδή της vinca.

Πρόσφατη (μέσα σε 2 εβδομάδες) ή ταυτόχρονη σοβαρή λοίμωξη.

Αρχικός ANC < 1.500/mm³ για την πρώτη χορήγηση, αρχικός ANC < 1.000/mm³ για επόμενες χορηγήσεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιμοπετάλια < 100.000/mm³ (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αιματολογική τοξικότητα

Η ουδετεροπενία, η λευκοπενία, η αναιμία και η θρομβοπενία είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της vinflunine. Η γενική εξέταση αίματος πρέπει να παρακολουθείται επαρκώς, ώστε να ελέγχονται οι τιμές ANC, αιμοπεταλίων και αιμοσφαιρίνης πριν από κάθε έγχυση vinflunine (βλ. παράγραφο 4.3).

Η έναρξη της vinflunine αντενδείκνυται σε άτομα με αρχικό ANC < 1.500/mm³ ή αιμοπετάλια < 100.000/mm³. Για επόμενες χορηγήσεις, η vinflunine αντενδείκνυται σε άτομα με αρχικό ANC < 1.000/mm³ ή αιμοπετάλια < 100.000/mm³.

Η συνιστώμενη δόση πρέπει να ελαττώνεται σε ασθενείς με αιματολογική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.2).

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Δυσκοιλιότητα Βαθμού ≥ 3 εμφανίστηκε στο 15,3% των υπό θεραπεία ασθενών. Η Βαθμού 3 δυσκοιλιότητα κατά NCI CTC ορίζεται ως επίμονη δυσκοιλιότητα, η οποία απαιτεί εκκένωση με τα χέρια ή υποκλυσμό, η Βαθμού 4 δυσκοιλιότητα ως απόφραξη ή τοξικό megacolon. Η δυσκοιλιότητα είναι αναστρέψιμη και μπορεί να προληφθεί με ειδικά διατροφικά μέτρα όπως ενυδάτωση από το στόμα και πρόσληψη ινών και με χορήγηση καθαρτικών, όπως διεγερτικών καθαρτικών ή μαλακτικών των κοπράνων από την ημέρα 1 έως την ημέρα 5 ή 7 του κύκλου θεραπείας. Ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης δυσκοιλιότητας (ταυτόχρονη θεραπεία με οπιοειδή, καρκίνωμα περιτοναίου, κοιλιακοί όγκοι, προηγούμενη μείζων χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά) πρέπει να αντιμετωπίζονται με ωσμωτικό καθαρτικό από την ημέρα 1 έως την ημέρα 7 χορηγούμενο μία φορά ημερησίως, το πρωί πριν από το πρωινό γεύμα.

Σε περίπτωση δυσκοιλιότητας Βαθμού 2, η οποία ορίζεται ως δυσκοιλιότητα που απαιτεί καθαρτικά, για 5 ημέρες ή περισσότερο ή Βαθμού ≥ 3 ανεξαρτήτως διάρκειας, η δόση της vinflunine πρέπει να προσαρμόζεται (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε περίπτωση τυχόν τοξικότητας του γαστρεντερικού συστήματος Βαθμού ≥ 3 (εκτός από έμετο ή ναυτία) ή βλεννογονίτιδας (Βαθμού 2 για 5 ημέρες ή περισσότερο ή Βαθμού ≥ 3 ανεξαρτήτως διάρκειας) απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Η Βαθμού 2 ορίζεται ως «μέτρια», η Βαθμού 3 ως «σοβαρή» και η Βαθμού 4 ως «απειλητική για τη ζωή» (βλ. Πίνακα 2 στην παράγραφο 4.2).

Καρδιακές διαταραχές

Έχουν παρατηρηθεί λίγες περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT μετά τη χορήγηση της vinflunine. Η δράση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο κοιλιακής αρρυθμίας παρόλο που δεν έχουν παρατηρηθεί κοιλιακές αρρυθμίες με τη vinflunine. Παρόλα αυτά, η vinflunine πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με αυξημένο προαρρυθμικό κίνδυνο (π.χ. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, γνωστό ιστορικό παράτασης του διαστήματος QT, υποκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 4.8). Η ταυτόχρονη χρήση δύο ή περισσότερων ουσιών που παρατείνουν το διάστημα QT/QTc δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ιδιαίτερη προσοχή συνιστάται όταν η vinflunine χορηγείται σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εμφράγματος/ισχαιμίας του μυοκαρδίου ή στηθάγχης (βλ. παράγραφο 4.8). Ισχαιμικά καρδιακά επεισόδια μπορεί να συμβούν, ειδικά σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο. Έτσι, ασθενείς που λαμβάνουν Javlor πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς από ιατρούς για την εμφάνιση καρδιακών επεισοδίων. Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής νόσου και να

αξιολογείται προσεκτικά η αναλογία ωφέλειας/κινδύνου σε τακτά χρονικά διαστήματα. Η διακοπή της vinflunine πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν καρδιακή ισχαιμία.

Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά PRES μετά τη χορήγηση της vinflunine.

Τα τυπικά κλινικά συμπτώματα είναι, με ποικίλους βαθμούς: νευρολογικά (κεφαλαλγία, σύγχυση, σπασμοί, οπτικές διαταραχές), συστηματικά (υπέρταση) και γαστρεντερικά (ναυτία, έμετος).

Ακτινολογικά σημεία αποτελούν τα λευκά παθολογικά ευρήματα στις οπίσθιες περιοχές του εγκεφάλου. Η αρτηριακή πίεση πρέπει να ελέγχεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν συμπτώματα PRES. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση, συνιστάται απεικόνιση εγκεφάλου.

Τα κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα απέδραμαν συνήθως ταχέως και χωρίς συνέπειες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Διακοπή της vinflunine πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς που αναπτύσσουν νευρολογικά σημεία PRES (βλ. παράγραφο 4.8).

Υπονατρίαζια

Σοβαρή υπονατρίαζια, συμπεριλαμβανομένων περιστατικών που οφείλονται στο σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH), έχει παρατηρηθεί με τη χρήση vinflunine (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, συνιστάται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων νατρίου στον ορό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με vinflunine.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η συνιστώμενη δόση πρέπει να ελαττώνεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η συνιστώμενη δόση πρέπει να ελαττώνεται σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 75 ετών)

Η συνιστώμενη δόση πρέπει να ελαττώνεται σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και πάνω (βλ. παράγραφο 4.2).

Αλληλεπιδράσεις

Η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων ή ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 με vinflunine πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

Χορήγηση

Η ενδορραχιαία χορήγηση του Javlor μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Όταν εγχέεται μέσω περιφερικής φλέβας, η vinflunine μπορεί να προκαλέσει φλεβικό ερεθισμό Βαθμού 1 (22% των ασθενών, 14,1% των κύκλων), Βαθμού 2 (11,0% των ασθενών, 6,8% των κύκλων) ή Βαθμού 3 (0,8% των ασθενών, 0,2% των κύκλων). Όλα τα περιστατικά αναρρώνουν γρήγορα χωρίς διακοπή της θεραπείας. Οι οδηγίες χορήγησης πρέπει να ακολουθούνται όπως περιγράφονται στην παράγραφο 6.6.

Αντισύλληψη

Άνδρες και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 3 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση vinflunine (βλ. παράγραφο 4.6).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

In vitro μελέτες έδειξαν ότι η vinflunine δεν είχε ούτε επαγωγικές επιδράσεις στη δραστηριότητα των CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4 ούτε ανασταλτικές επιδράσεις στα CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP3A4.

In vitro μελέτες έδειξαν ότι η vinflunine είναι υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Pgp) όπως άλλα αλκαλοειδή της vinca, αλλά με μικρότερη συγγένεια. Επομένως, οι κίνδυνοι κλινικά σημαντικών αλληλεπιδράσεων πρέπει να είναι απίθανοι.

Καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς όπου η vinflunine συνδυάστηκε είτε με cisplatin, carboplatin, capecitabine, ή με gemcitabine.

Καμία φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση δεν παρατηρήθηκε σε ασθενείς όπου η vinflunine συνδυάστηκε με doxorubicin. Ωστόσο, ο συνδυασμός αυτός συσχετίστηκε με ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο αιματολογικής τοξικότητας.

Μια μελέτη φάσης Ι που αξιολόγησε την επίδραση της θεραπείας με ketoconazole (ισχυρός αναστολέας του CYP3A4) στη φαρμακοκινητική της vinflunine έδειξε ότι η συγχορήγηση ketoconazole (400 mg από το στόμα μια φορά ημερησίως για 8 ημέρες) είχε ως αποτέλεσμα 30% και 50% αύξηση στην έκθεση στο αίμα της vinflunine και του μεταβολίτη της 4Odeacetyl-vinflunine (DVFL), αντίστοιχα.

Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση vinflunine και ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (όπως ritonavir, ketoconazole, itraconazole και χυμός γκρέιπφρουτ) ή επαγωγέων (όπως rifampicin και *Hypericum perforatum* (βότανο του Αγίου Ιωάννη)) πρέπει να αποφεύγεται, καθώς αυτοί μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τις συγκεντρώσεις vinflunine και DVFL (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Η ταυτόχρονη χρήση της vinflunine με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που παρατείνουν το διάστημα QT/QTc πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρατηρήθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση μεταξύ της vinflunine και της πολυαιθυλενογλυκυλιωμένης/λιποσωματικής doxorubicin, η οποία είχε ως αποτέλεσμα 15% έως 30% φαινομενική αύξηση στην έκθεση της vinflunine και φαινομενική μείωση του AUC της doxorubicin 2 έως 3 φορές, ενώ για την doxorubicinol, οι συγκεντρώσεις του μεταβολίτη δεν επηρεάστηκαν. Σύμφωνα με μια *in vitro* μελέτη, τέτοιες μεταβολές θα μπορούσαν να σχετίζονται με απορρόφηση της vinflunine επάνω στα λιποσώματα και μεταβολή της κατανομής των δύο ουσιών στο αίμα. Επομένως, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν χρησιμοποιείται συνδυασμός τέτοιου τύπου.

Πιθανή αλληλεπίδραση με paclitaxel και docetaxel (υποστρώματα του CYP3) έχει υποδειχθεί από μια *in vitro* μελέτη (ελαφρά αναστολή του μεταβολισμού της vinflunine). Δεν έχουν διεξαχθεί ακόμη ειδικές κλινικές μελέτες για τη vinflunine σε συνδυασμό με τις ουσίες αυτές.

Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών θα μπορούσε να αυξήσει περαιτέρω τον κίνδυνο εμφάνισης δυσκοιλιότητας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι άνδρες και οι γυναίκες ασθενείς πρέπει αμφότεροι να λαμβάνουν επαρκή μέτρα αντισύλληψης έως τρεις μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τη χρήση της vinflunine σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν εμβρυοτοξικότητα και τερατογόνο δράση (βλ. παράγραφο 5.3). Βάσει των αποτελεσμάτων μελετών σε ζώα και της φαρμακολογικής δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος, υπάρχει δυνητικός κίνδυνος για ανωμαλίες στο έμβρυο.

Επομένως, η vinflunine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο. Εάν προκύψει εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί για τον κίνδυνο που διατρέχει το αγέννητο παιδί και να παρακολουθείται προσεκτικά. Η πιθανότητα γενετικής συμβουλευτικής πρέπει να εξετάζεται. Η γενετική συμβουλευτική συνιστάται επίσης για ασθενείς που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδί μετά τη θεραπεία.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η vinflunine ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Λόγω της πιθανότητας πολύ βλαβερών επιδράσεων στα βρέφη, ο θηλασμός αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια θεραπείας με vinflunine (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Συμβουλή για τη διατήρηση του σπέρματος πρέπει να αναζητείται πριν από τη θεραπεία εξαιτίας της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας λόγω της θεραπείας με vinflunine.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Javlor ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κόπωση (πολύ συχνή) και ζάλη (συχνή) που μπορεί να οδηγήσουν σε μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές, εάν εμφανίσουν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια με πιθανή επίδραση στην ικανότητα να κάνουν αυτές τις δραστηριότητες (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία και αναφέρθηκαν στις δύο δοκιμές φάσης II και τη μια δοκιμή φάσης III σε ασθενείς με καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο των ουροφόρων οδών (450 ασθενείς υπό θεραπεία με vinflunine) ήταν αιματολογικές διαταραχές, κυρίως ουδετεροπενία και αναιμία, διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος, ειδικότερα δυσκοιλιότητα, ανορεξία, ναυτία, στοματίτιδα/βλεννογονίτιδα, έμετος, κοιλιακό άλγος και διάρροια και γενικές διαταραχές όπως εξασθένιση/κόπωση.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά Κατηγορία Οργάνου Συστήματος, συχνότητα και βαθμό σοβαρότητας (NCI CTC έκδοση 2.0). Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών προσδιορίζεται χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες συνθήκες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο των ουροφόρων οδών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε θεραπεία με vinflunine

Κατηγορία Οργάνου Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Χειρότερος Βαθμός NCI ανά ασθενή (%)	
			Όλοι οι βαθμοί	Βαθμός 3-4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Ουδετεροπενική λοίμωξη	2,4	2,4
		Λοιμώξεις (ιογενής, βακτηριακή, μυκητιασική)	7,6	3,6
	Όχι συχνές	Ουδετεροπενική σηψαιμία	0,2	0,2
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα	Όχι συχνές	Πόνος από όγκο	0,2	0,2
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία	79,6	54,6
		Λευκοπενία	84,5	45,2
		Αναιμία	92,8	17,3
		Θρομβοπενία	53,5	4,9
	Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία	6,7	6,7

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Συχνές	Υπερευαισθησία	1,3	0,2
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	Όχι συχνές	Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (SIADH) ^α	0,4 ^β	0,4 ^β
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Υπονατρίαμια	39,8	11,7
		Μειωμένη όρεξη	34,2	2,7
	Συχνές	Αφυδάτωση	4,4	2,0
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία	5,1	0,2
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια	11,3	0,9
		Συχνές	Συγκοπή	1,1
		Κεφαλαλγία	6,2	0,7
		Ζάλη	5,3	0,4
		Νευραλγία	4,4	0,4
		Δυσγευσία	3,3	0
		Νευροπάθεια	1,3	0
	Όχι συχνές	Περιφερική κινητική νευροπάθεια	0,4	0
	Σπάνιες	Σύνδρομο Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας ^α	0,03 ^β	0,03 ^β
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Οπτική διαταραχή	0,4	0
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ωταλγία	1,1	0
	Όχι συχνές	Ίλιγγος	0,9	0,4
		Εμβοές	0,9	0
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Ταχυκαρδία	1,8	0,2
	Όχι συχνές	Ισχαιμία του μυοκαρδίου	0,7	0,7
		Έμφραγμα του μυοκαρδίου	0,2	0,2
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση	3,1	1,6
		Φλεβοθρόμβωση	3,6	0,4
		Φλεβίτιδα	2,4	0
		Υπόταση	1,1	0,2
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Δύσπνοια	4,2	0,4
		Βήχας	2,2	0
	Όχι συχνές	Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας	0,2	0,2
		Φαρυγγολαρυγγικό άλγος	0,9	0
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Δυσκοιλιότητα	54,9	15,1
		Κοιλιακό άλγος	21,6	4,7
		Έμετος	27,3	2,9
		Ναυτία	40,9	2,9
		Στοματίτιδα	27,1	2,7
		Διάρροια	12,9	0,9
	Συχνές	Ειλεός	2,7	2,2
		Δυσφαγία	2,0	0,4
		Στοματικές διαταραχές	4,0	0,2
		Δυσπενία	5,1	0,2
	Όχι συχνές	Οδονοφαγία	0,4	0,2
		Στομαχικές διαταραχές	0,8	0
		Οισοφαγίτιδα	0,4	0,2
Διαταραχές των ούλων		0,7	0	
Διαταραχές του	Πολύ συχνές	Αλωπεκία	28,9	ΔΕ

δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα	1,8	0	
		Κνίδωση	1,1	0	
		Κνησμός	1,1	0	
		Υπερίδρωση	1,1	0	
	Όχι συχνές	Ξηροδερμία	0,9	0	
		Ερύθημα	0,4	0	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυαλγία	16,7	3,1	
	Συχνές	Μυϊκή αδυναμία	1,8	0,7	
		Αρθραλγία	7,1	0,4	
		Οσφυαλγία	4,9	0,4	
		Πόνος στη γνάθο	5,6	0	
		Πόνος του άκρου	2,4	0	
		Οστικός πόνος	2,9	0	
		Μυοσκελετικός πόνος	2,7	0,2	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια	0,2	0,2	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Εξασθένηση/Κόπωση	55,3	15,8	
		Αντίδραση της θέσης ένεσης	26,4	0,4	
		Πυρεξία	11,7	0,4	
	Συχνές	Θωρακικό άλγος	4,7	0,9	
		Ρίγη	2,2	0,2	
		Άλγος	3,1	0,2	
		Οίδημα	1,1	0	
	Όχι συχνές	Εξαγγείωση	0,7	0	
	Έρευνες	Πολύ συχνές	Σωματικό βάρος μειωμένο	24,0	0,4
		Όχι συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες	0,4	0
Σωματικό βάρος αυξημένο			0,2	0	

^αανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από μετεγκριτική εμπειρία

^βσυχνότητα υπολογισμένη βάσει κλινικών δοκιμών για καρκίνωμα από μη μεταβατικό επιθήλιο των ουροφόρων οδών (non-TCCU)

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε όλες τις ενδείξεις

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται σε ασθενείς με καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο των ουροφόρων οδών και σε ασθενείς με άλλη νόσο από αυτή την ένδειξη και πιθανώς σοβαρή ή ανεπιθύμητες ενέργειες που αποτελούν ομαδική επίδραση των αλκαλοειδών της vinca περιγράφονται παρακάτω:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Ουδετεροπενία Βαθμού 3/4 παρατηρήθηκε στο 43,8% των ασθενών. Η σοβαρή αναιμία και η θρομβοπενία ήταν λιγότερο συχνές (8,8 και 3,1% αντίστοιχα). Εμπύρετη ουδετεροπενία που ορίζεται ως ANC < 1.000/mm³ και πυρετός ≥ 38,5°C άγνωστης αιτιολογίας χωρίς λοίμωξη που να αποδεικνύεται με μικροβιολογικά κλινικά ευρήματα (NCI CTC έκδοση 2.0) παρατηρήθηκε στο 5,2% των ασθενών. Λοίμωξη με ουδετεροπενία Βαθμού 3/4 παρατηρήθηκε στο 2,8% των ασθενών. Συνολικά 8 ασθενείς (0,6% του υπό θεραπεία πληθυσμού) πέθαναν από λοίμωξη ως επιπλοκή που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ουδετεροπενίας.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Η δυσκοιλιότητα είναι ομαδική επίδραση των αλκαλοειδών της vinca: 11,8% των ασθενών εμφάνισε σοβαρή δυσκοιλιότητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με vinflunine. Ο ειλεός Βαθμού 3/4 που αναφέρθηκε στο 1,9% των ασθενών ήταν αναστρέψιμος όταν αντιμετωπίστηκε με ιατρική φροντίδα. Η δυσκοιλιότητα αντιμετωπίζεται με ιατρική φροντίδα (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Η περιφερική αισθητική νευροπάθεια είναι ομαδική επίδραση των αλκαλοειδών της vinca. Εμφανίστηκε στο 0,6% των ασθενών σε Βαθμό 3. Όλοι ανάρρωσαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Αναφέρθηκαν σπάνια περιστατικά Συνδρόμου Οπίσθιας Αναστρέψιμης Εγκεφαλοπάθειας (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Οι καρδιακές επιδράσεις είναι γνωστή ομαδική επίδραση των αλκαλοειδών της vinca. Έμφραγμα ή ισχαιμία του μυοκαρδίου εμφάνισε το 0,5% των ασθενών και οι περισσότεροι από αυτούς είχαν προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο ή παράγοντες κινδύνου. Ένας ασθενής πέθανε μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου και ένας άλλος λόγω καρδιοαναπνευστικής ανακοπής. Έχουν παρατηρηθεί λίγες περιπτώσεις παράτασης του διαστήματος QT μετά τη χορήγηση της vinflunine.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Δύσπνοια εμφάνισε το 3,2% των ασθενών αλλά σπάνια ήταν σοβαρή (Βαθμός 3/4: 1,2%). Βρογχόσπασμος αναφέρθηκε σε έναν ασθενή που υπεβλήθη σε θεραπεία με vinflunine για λόγο διαφορετικό από την ένδειξη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Η κύρια τοξική επίδραση λόγω υπερδοσολογίας με vinflunine είναι η καταστολή του μυελού των οστών με κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης.

Δεν υπάρχει κανένα γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με vinflunine. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να νοσηλεύεται σε ειδική μονάδα και οι ζωτικές λειτουργίες να παρακολουθούνται στενά. Πρέπει να λαμβάνονται άλλα κατάλληλα μέτρα, όπως μεταγγίσεις αίματος, χορήγηση αντιβιοτικών και αυξητικών παραγόντων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αλκαλοειδή της vinca και ανάλογα, κωδικός ATC: L01CA05

Μηχανισμός δράσης

Η vinflunine δεσμεύεται στην τουβουλίνη επάνω ή κοντά στις θέσεις δέσμευσης της vinca αναστέλλοντας τον πολυμερισμό της μέσα στους μικροσωληνίσκους, γεγονός που οδηγεί σε καταστολή της ελικοποίησης, διακοπή της δυναμικής ισορροπίας των μικροσωληνίσκων, απόπτωση λόγω διακοπής της μίτωσης. *In vivo*, η vinflunine εμφανίζει σημαντική αντιογκογόνο δράση εναντίον ευρέος φάσματος ανθρώπινων ξενομοσχευμάτων σε ποντικούς όσον αφορά στην παράταση της επιβίωσης και την αναστολή της ανάπτυξης του όγκου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μια δοκιμή φάσης III και δύο δοκιμές φάσης II υποστηρίζουν τη χρήση του Javlor για τη θεραπεία του προχωρημένου ή μεταστατικού καρκινώματος από μεταβατικό επιθήλιο των ουροφόρων οδών ως θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά την αποτυχία προηγούμενου δοσολογικού σχήματος με πλατίνα.

Στις δύο ανοιχτές πολυκεντρικές μονού σκέλους κλινικές δοκιμές φάσης II, συνολικά 202 ασθενείς υπεβλήθησαν σε θεραπεία με vinflunine.

Στην πολυκεντρική ανοιχτή ελεγχόμενη κλινική δοκιμή φάσης III, 253 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με vinflunine + BSC (βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα) και 117 ασθενείς στο σκέλος με BSC. Η μέση συνολική επιβίωση ήταν 6,9 μήνες (vinflunine + BSC) έναντι 4,6 μηνών (BSC) αλλά η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική, με αναλογία κινδύνου 0,88 (95% CI 0,69, 1,12). Ωστόσο, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS). Η μέση PFS ήταν 3,0 μήνες (vinflunine + BSC) έναντι 1,5 μήνα (BSC) ($p=0,0012$).

Επιπλέον, μια προκαθορισμένη ανάλυση με πολλές μεταβλητές που διεξήχθη στον πληθυσμό ITT έδειξε ότι η vinflunine είχε στατιστικά σημαντική θεραπευτική επίδραση ($p=0,036$) στη συνολική επιβίωση, όταν ελήφθησαν υπόψη οι προγνωστικοί παράγοντες (PS, σπλαγγχνική εμπλοκή, αλκαλικές φωσφατάσες, αιμοσφαιρίνη, ακτινοβόληση πύελου), με αναλογία κινδύνου 0,77 (95% CI 0,61, 0,98). Μια στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση ($p=0,040$) παρατηρήθηκε επίσης στον πληθυσμό που επιλέχθηκε (που απέκλεισε 13 ασθενείς με κλινικά σημαντικές παραβιάσεις του πρωτοκόλλου στην αρχική κατάσταση, οι οποίοι δεν είχαν επιλεγεί για θεραπεία), με αναλογία κινδύνου 0,78 (95% CI 0,61, 0,99). Αυτός θεωρείται ο πιο κατάλληλος πληθυσμός για ανάλυση της αποτελεσματικότητας, καθώς απεικονίζει με τη μεγαλύτερη ακρίβεια τον πληθυσμό που προορίζεται για θεραπεία.

Η αποτελεσματικότητα έχει δείχθει σε ασθενείς με ή χωρίς προηγούμενη χρήση cisplatin. Στον πληθυσμό που επιλέχθηκε, οι αναλύσεις της υποομάδας σύμφωνα με την προηγούμενη χρήση cisplatin έναντι BSC στη συνολική επιβίωση (OS) έδειξαν HR (95% CI) = [0,64 (0,40 - 1,03), $p=0,0821$] απουσία προηγούμενης χρήσης cisplatin και HR (95% CI) = [0,80 (0,60 - 1,06), $p=0,1263$] παρουσία προηγούμενης χρήσης cisplatin. Όταν προσαρμόστηκαν στους προγνωστικούς παράγοντες, οι αναλύσεις της OS στις υποομάδες ασθενών χωρίς ή με προηγούμενη χρήση cisplatin έδειξαν HR (95% CI) = [0,53 (0,32 - 0,88), $p=0,0143$] και HR (95% CI) = [0,70 (0,53 - 0,94), $p=0,0174$] αντίστοιχα.

Στις αναλύσεις της υποομάδας με προηγούμενη χρήση cisplatin έναντι BSC για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), τα αποτελέσματα ήταν: HR (95% CI) = [0,55 (0,34 - 0,89), $p=0,0129$] απουσία προηγούμενης χρήσης cisplatin και HR (95% CI) = [0,64 (0,48 - 0,85), $p=0,0040$] παρουσία προηγούμενης χρήσης cisplatin. Όταν προσαρμόστηκαν στους προγνωστικούς παράγοντες, οι αναλύσεις της PFS στις υποομάδες ασθενών χωρίς ή με προηγούμενη χρήση cisplatin έδειξαν HR (95% CI) = [0,51 (0,31 - 0,86), $p=0,0111$] και HR (95% CI) = [0,63 (0,48 - 0,84), $p=0,0016$] αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Javlor σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του καρκινώματος ουρητήρα και ουροδόχου κύστης και τη θεραπεία του καρκινώματος μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της vinflunine είναι γραμμική εντός του εύρους των χορηγούμενων δόσεων (από 30 mg/m² έως 400 mg/m²) σε ασθενείς με καρκίνο.

Η έκθεση του αίματος στη vinflunine (AUC), σχετίζεται σημαντικά με τη σοβαρότητα της λευκοπενίας, της ουδετεροπενίας και της κόπωσης.

Κατανομή

Η vinflunine δεσμεύεται σε μέτριο βαθμό στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (67,2±1,1%) με αναλογία συγκεντρώσεων μεταξύ πλάσματος και ολικού αίματος 0,80±0,12. Η δέσμευση με πρωτεΐνες περιλαμβάνει κυρίως λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας και λευκοματίνη ορού και είναι μη κορεσμένη στο εύρος των συγκεντρώσεων vinflunine που παρατηρούνται σε ασθενείς. Η δέσμευση σε άλφα-1 όξινη γλυκοπρωτεΐνη και αιμοπετάλια είναι αμελητέα (< 5%).

Ο τελικός όγκος κατανομής είναι μεγάλος, 2422 ± 676 λίτρα (περίπου 35 l/kg), υποδηλώνοντας εκτεταμένη κατανομή στους ιστούς.

Βιομετασχηματισμός

Όλοι οι μεταβολίτες που ταυτοποιήθηκαν σχηματίζονται από το ισοένζυμο του κυτοχρώματος CYP3A4, εκτός από την 4Odeacetylvinflunine (DVFL), τον μόνο ενεργό μεταβολίτη και κύριο μεταβολίτη στο αίμα που σχηματίζεται από τον πολλαπλασιασμό εστερασών.

Απομάκρυνση

Η vinflunine απομακρύνεται μετά από πολυεκθετική πτώση της συγκέντρωσης, με τελικό χρόνο ημιζωής ($t_{1/2}$) κοντά στις 40 ώρες. Η DVFL σχηματίζεται αργά και απομακρύνεται πιο αργά από τη vinflunine ($t_{1/2}$ περίπου 120 ώρες).

Η απέκκριση της vinflunine και των μεταβολιτών της γίνεται μέσω των κοπράνων (2/3) και των ούρων (1/3).

Σε φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 372 ασθενείς (656 φαρμακοκινητικά προφίλ), η συνολική κάθαρση από το αίμα ήταν 40 l/h με χαμηλή δια- και ενδο-ατομική διακύμανση (25% και 8%, αντίστοιχα, που εκφράζεται ως συντελεστής μεταβολής).

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Ηπατική δυσλειτουργία

Καμία αλλαγή στη φαρμακοκινητική της vinflunine και της DVFL δεν παρατηρήθηκε σε 25 ασθενείς με διαφόρων βαθμών ηπατική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Αυτό επιβεβαιώθηκε περαιτέρω από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού (απουσία συσχέτισης μεταξύ της κάθαρσης της vinflunine και των βιολογικών δεικτών ηπατικής δυσλειτουργίας). Ωστόσο, προσαρμογές της δόσης συνιστώνται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Μια φαρμακοκινητική μελέτη φάσης I διεξήχθη σε 2 ομάδες ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία οι οποίοι ταξινομούνται ανάλογα με τις υπολογιζόμενες τιμές κάθαρσης κρεατινίνης (CrCl): ομάδα 1 (n=13 ασθενείς) με μέτρια δυσλειτουργία ($40 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ mL/min}$) και ομάδα 2 (n=20 ασθενείς) με σοβαρή δυσλειτουργία ($20 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ mL/min}$). Τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν μείωση της κάθαρσης της vinflunine όταν η CrCl μειώνεται. Αυτό επιβεβαιώνεται περαιτέρω από τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού (56 ασθενείς με CrCl μεταξύ 20 mL/min και 60 mL/min), η οποία δείχνει ότι η κάθαρση της vinflunine επηρεάζεται από την τιμή κάθαρσης της κρεατινίνης (εξίσωση Cockcroft και Gault). Προσαρμογές της δόσης συνιστώνται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικιωμένοι (≥ 75 ετών)

Μια φαρμακοκινητική μελέτη φάσης I της vinflunine διεξήχθη σε ηλικιωμένους ασθενείς (n=46). Οι δόσεις της vinflunine προσαρμόστηκαν σύμφωνα με 3 ηλικιακές ομάδες, όπως φαίνεται παρακάτω:

Ηλικία (ε)	Αριθμός ασθενών	Vinflunine (mg/m ²)
[70 – 75 [17	320
[75 – 80 [15	280
≥ 80	14	250

Η κάθαρση της vinflunine ήταν σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς ≥ 80 ετών σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου νεότερων ασθενών < 70 ετών. Η φαρμακοκινητική της vinflunine δεν τροποποιήθηκε για ασθενείς με $70 \leq$ ηλικία < 75 έτη και $75 \leq$ ηλικία < 80 έτη.

Βάσει των δεδομένων φαρμακοκινητικής και ασφάλειας, ελάττωση της δόσης συνιστάται στις ομάδες

μεγαλύτερης ηλικίας: $75 \leq \text{ηλικία} < 80$ έτη και ηλικία ≥ 80 έτη. Για περαιτέρω κύκλους, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται σε περίπτωση τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλα

Σύμφωνα με τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, ούτε το φύλο ούτε η φυσική κατάσταση (σκορ ECOG) είχαν επίδραση στην κάθαρση της vinflunine η οποία είναι απευθείας ανάλογη της επιφάνειας σώματος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες απεικόνισης κατανομής μετά από ραδιενεργή vinflunine σε αρουραίους έδειξε ότι τα επίπεδα της ουσίας στους πνεύμονες, τους νεφρούς, το ήπαρ, τους σιελογόνους και ενδοκρινείς αδένες και τον γαστρεντερικό σωλήνα αυξάνονταν γρηγορότερα από ότι στο αίμα.

Προκλινικά δεδομένα έδειξαν μέτρια έως σοβαρή ουδετεροπενία και ήπια αναιμία σε όλα τα είδη που εξετάστηκαν, με ηπατική τοξικότητα σε σκύλους και αρουραίους (χαρακτηρίζεται από δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών και ηπατική νέκρωση/ηπατοκυτταρικές μεταβολές σε υψηλές δόσεις). Αυτές οι τοξικές επιδράσεις σχετίζονταν με τη δόση και ήταν πλήρως ή μερικώς αναστρέψιμες μετά από περίοδο ανάρρωσης 1 μήνα. Η vinflunine δεν προκάλεσε περιφερική νευροπάθεια σε ζώα.

Η vinflunine έχει δείχθει ότι είναι κλαστογόνος (προκαλεί θραύση των χρωμοσωμάτων) σε *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων σε αρουραίους καθώς επίσης μεταλλαξιογόνος και κλαστογόνος σε μία ανάλυση λεμφώματος σε ποντίκια (χωρίς ενεργοποίηση του μεταβολισμού).

Η ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση της vinflunine δεν έχει μελετηθεί.

Στις μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας, η vinflunine εμφανίζεται θανατηφόρος για το έμβρυο, τερατογόνος στα κουνέλια και τερατογόνος στους αρουραίους. Κατά τη διάρκεια της μελέτης προ- και μετα-γεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, η vinflunine προκάλεσε δυσπλασίες της μήτρας και του κόλπου σε 2 θηλυκά και επηρέασε αρνητικά τη γονιμοποίηση και/ή την εμφύτευση ωαρίου και ελάττωσε σημαντικά τον αριθμό των *σλληφθέντων εμβρύων*.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

Αραιωμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν ως εξής:

- προστατευμένο από το φως σε σάκο έγχυσης από πολυαιθυλένιο ή πολυβινυλοχλωρίδιο για έως 6 ημέρες σε ψυγείο (2°C-8°C) ή για έως 24 ώρες στους 25°C,
- εκτεθειμένο στο φως σε συσκευή έγχυσης από πολυαιθυλένιο ή πολυβινυλοχλωρίδιο για έως 1 ώρα στους 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την αραιώση. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί κάτω από ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαυγή φιαλίδια από γυαλί τύπου I τα οποία κλείνουν με γκρι βουτυλικό ή μαύρο χλωροβουτυλικό ελαστικό πώμα που καλύπτεται με δακτύλιο ασφαλείας από αλουμίνιο και κάλυμμα. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 2 mL (50 mg vinflunine), 4 mL (100 mg vinflunine) ή 10 mL (250 mg vinflunine) πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Μέγεθος συσκευασίας του 1 και των 10 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενικές προφυλάξεις για την προετοιμασία και τη χορήγηση.

Η vinflunine είναι κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν και, όπως με άλλες ενδεχομένως τοξικές ουσίες, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον χειρισμό του Javlor. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διαδικασία σωστού χειρισμού και απόρριψης των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. Όλες οι διαδικασίες μεταφοράς απαιτούν αυστηρή προσκόλληση στις άσηπτες τεχνικές, κατά προτίμηση με χρήση καλύμματος ασφαλείας κάθετης νηματικής ροής. Το Javlor διάλυμα για έγχυση πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται μόνο από προσωπικό κατάλληλα εκπαιδευμένο στον χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων. Μέλη του προσωπικού σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν πρέπει να χειρίζονται το Javlor. Συνιστάται η χρήση γαντιών, γυαλιών και προστατευτικού ρουχισμού.

Εάν το διάλυμα έρθει σε επαφή με το δέρμα, το δέρμα αυτό πρέπει να πλένεται αμέσως και πολύ καλά με σαπούνι και νερό. Εάν έρθει σε επαφή με βλεννογόνους υμένες, οι υμένες πρέπει να ξεπλένονται πολύ καλά με νερό.

Αραιώση του πυκνού διαλύματος

Ο όγκος του Javlor (πυκνό διάλυμα) που αντιστοιχεί στην υπολογισμένη δόση vinflunine πρέπει να αναμειγνύεται σε έναν σάκο των 100 mL χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) διάλυμα για έγχυση. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί γλυκόζη 50 mg/mL (5%) διάλυμα για έγχυση. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να προστατεύεται από το φως μέχρι τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 6.3).

Τρόπος χορήγησης

Το Javlor είναι MONO για ενδοφλέβια χρήση.

Το Javlor προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Μετά την αραιώση του Javlor πυκνό διάλυμα, το διάλυμα για έγχυση θα χορηγείται ως εξής:

Μια φλεβική πρόσβαση πρέπει να εφαρμόζεται για σάκο των 500 mL χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζης 50 mg/mL (5%) διάλυμα για έγχυση, σε μια μεγάλη φλέβα, κατά προτίμηση στο άνω μέρος του αντιβραχίου ή χρησιμοποιώντας μια γραμμή κεντρικής φλέβας.

- Οι φλέβες στο πίσω μέρος του χεριού και κοντά σε αρθρώσεις πρέπει να αποφεύγονται.

- Η ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να ξεκινά με τον μισό σάκο των 500 mL χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) διάλυμα για έγχυση ή γλυκόζης 50 mg/mL (5%) διάλυμα για έγχυση, δηλαδή 250 mL, σε ελεύθερο ρυθμό ροής για να ξεπλυθεί η φλέβα.
- Το Javlor διάλυμα για έγχυση πρέπει να μεταφέρεται στην πλευρική θύρα ένεσης όσο πιο κοντά γίνεται στον σάκο των 500 mL για να αραιωθεί περαιτέρω το Javlor κατά τη διάρκεια της χορήγησης.
- Το Javlor διάλυμα για έγχυση πρέπει να εγχέεται για 20 λεπτά.
- Πρέπει να επιβεβαιώνεται συχνά ότι η γραμμή είναι ανοιχτή και να ακολουθούνται οι προφυλάξεις για την εξαγγείωση καθ' όλη την έγχυση.
- Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, τα υπόλοιπα 250 mL από τον σάκο του χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) διάλυμα για έγχυση ή της γλυκόζης 50 mg/mL (5%) διάλυμα για έγχυση πρέπει να τρέξουν με ρυθμό ροής 300 mL/h. Για να ξεπλυθεί η φλέβα, η χορήγηση του Javlor διάλυμα για έγχυση πρέπει πάντα να ακολουθείται από τουλάχιστον ίσο όγκο χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) διάλυμα για έγχυση ή γλυκόζης 50 mg/mL (5%) διάλυμα για έγχυση.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
F-92100 Boulogne
Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/550/001-012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Σεπτεμβρίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Μαΐου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ(ΟΙ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παραγωγού(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pierre Fabre Médicament Production
Etablissement Aquitaine Pharm International
Avenue du Béarn
F-64320 Idron
Γαλλία

B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2. της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Javlor 25 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
vinflunine

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα mL πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg vinflunine (ως ditartrate).

Ένα φιαλίδιο των 2 mL περιέχει 50 mg vinflunine (ως ditartrate)

Ένα φιαλίδιο των 4 mL περιέχει 100 mg vinflunine (ως ditartrate)

Ένα φιαλίδιο των 10 mL περιέχει 250 mg vinflunine (ως ditartrate)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Υδωρ για ενέσιμα ως έκδοχο.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1 φιαλίδιο των 2 mL

10 φιαλίδια των 2 mL

1 φιαλίδιο των 4 mL

10 φιαλίδια των 4 mL

1 φιαλίδιο των 10 mL

10 φιαλίδια των 10 mL

50 mg/2 mL

100 mg/4 mL

250 mg/10 mL

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ΜΟΝΟ για ενδοφλέβια χορήγηση, μετά από αραίωση.

Θανατηφόρο εάν δοθεί μέσω άλλων οδών.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό: Χειριστείτε με προσοχή

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης για τη διάρκεια ζωής του αραιωμένου φαρμάκου.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.



Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
F-92100 Boulogne
Γαλλία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/550/001 (κουτί του 1 φιαλιδίου των 2 mL με γκρι πώμα)
EU/1/09/550/002 (κουτί των 10 φιαλιδίων των 2 mL με γκρι πώμα)
EU/1/09/550/003 (κουτί του 1 φιαλιδίου των 4 mL με γκρι πώμα)
EU/1/09/550/004 (κουτί των 10 φιαλιδίων των 4 mL με γκρι πώμα)
EU/1/09/550/005 (κουτί του 1 φιαλιδίου των 10 mL με γκρι πώμα)
EU/1/09/550/006 (κουτί των 10 φιαλιδίων των 10 mL με γκρι πώμα)
EU/1/09/550/007 (κουτί του 1 φιαλιδίου των 2 mL με μαύρο πώμα)
EU/1/09/550/008 (κουτί των 10 φιαλιδίων των 2 mL με μαύρο πώμα)
EU/1/09/550/009 (κουτί του 1 φιαλιδίου των 4 mL με μαύρο πώμα)
EU/1/09/550/010 (κουτί των 10 φιαλιδίων των 4 mL με μαύρο πώμα)
EU/1/09/550/011 (κουτί του 1 φιαλιδίου των 10 mL με μαύρο πώμα)
EU/1/09/550/012 (κουτί των 10 φιαλιδίων των 10 mL με μαύρο πώμα)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC: {αριθμός}

SN: {αριθμός}

NN: {αριθμός}

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Javlor 25 mg/mL στείρο πυκνό διάλυμα
vinflunine
ΜΟΝΟ IV χρήση, μετά από αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Βλ. φύλλο οδηγιών

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

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

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Javlor 25 mg/mL πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση vinflunine

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

- 1 Τι είναι το Javlor και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Javlor
- 3 Πώς να χρησιμοποιήσετε το Javlor
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Javlor
- 6 Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Javlor και ποια είναι η χρήση του

Το Javlor περιέχει τη δραστική ουσία vinflunine, η οποία ανήκει σε μια κατηγορία αντικαρκινικών φαρμάκων που ονομάζονται αλκαλοειδή της vinca. Τα φάρμακα αυτά επηρεάζουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων σταματώντας την κυτταρική διαίρεση και οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο (κυτταροτοξικότητα).

Το Javlor χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης και των ουροφόρων οδών όταν η προηγούμενη θεραπεία με φάρμακα που περιέχουν πλατίνα έχει αποτύχει.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να χρησιμοποιήσετε το Javlor

Μην χρησιμοποιήσετε το Javlor

- σε περίπτωση αλλεργίας στη δραστική ουσία (vinflunine) ή σε άλλα αλκαλοειδή της vinca (vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine),
- σε περίπτωση που είχατε (τις τελευταίες 2 εβδομάδες) ή έχετε σοβαρή λοίμωξη,
- σε περίπτωση που θηλάζετε,
- σε περίπτωση που τα επίπεδα των λευκοκυττάρων και/ή των αιμοπεταλίων σας είναι πολύ χαμηλά.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε τον γιατρό σας:

- εάν εσείς έχετε ηπατικά, νεφρικά ή καρδιακά προβλήματα,
- εάν εσείς εμφανίσετε οποιαδήποτε νευρολογικά συμπτώματα όπως πονοκεφάλους, αλλαγή ψυχική κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει σε σύγχυση και κώμα, σπασμούς, θαμπή όραση και υψηλή αρτηριακή πίεση, καθώς μπορεί να χρειαστεί να σταματήσετε να παίρνετε το φάρμακο αυτό,
- εάν εσείς παίρνετε άλλα φάρμακα που αναφέρονται παρακάτω στο «Άλλα φάρμακα και Javlor»,
- εάν εσείς έχετε δυσκοιλιότητα ή υποβάλλεστε σε θεραπεία με φάρμακα κατά του πόνου (οπιοειδή) ή έχετε καρκίνο στην κοιλιά ή έχετε υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά,
- εάν επιθυμείτε να γίνετε πατέρας (βλ. παρακάτω «Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα»).

Ο αριθμός των κυττάρων του αίματός σας θα ελέγχεται τακτικά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, καθώς ο χαμηλός αριθμός κυττάρων του αίματος είναι πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια με το Javlor.

Η δυσκοιλιότητα είναι πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του Javlor. Για την πρόληψη της δυσκοιλιότητας μπορεί να σας δοθούν καθαρτικά.

Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Το Javlor δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους.

Άλλα φάρμακα και Javlor

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν παίρνετε φάρμακα που περιέχουν κάποια από τις ακόλουθες δραστικές ουσίες:

- ketoconazole και itraconazole, οι οποίες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία λοίμωξης από μύκητες,
- οπιοειδή, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του πόνου,
- ritonavir, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοίμωξης από HIV,
- doxorubicin και πολυαιθυλενογλυκυλιωμένη λιποσωματική doxorubicin, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία κάποιων ειδών καρκίνου,
- rifampicin, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία φυματίωσης ή μηνιγγίτιδας,
- φυτικό παρασκεύασμα που περιέχει hypericum perforatum (βότανο του Αγίου Ιωάννη), το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ελαφριάς έως μέτριας κατάθλιψης.

Το Javlor με τροφές και ποτά

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ καθώς αυτός μπορεί να αυξήσει τη δράση του Javlor.

Πρέπει επίσης να πίνετε νερό και να τρώτε τροφές πλούσιες σε ίνες.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία σας.

Εάν είστε γυναίκα ή άνδρας σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 3 μήνες μετά την τελευταία σας δόση Javlor.

Δε θα πρέπει να πάρετε Javlor εάν είστε έγκυος, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο.

Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Javlor.

Εάν επιθυμείτε να γίνετε πατέρας, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας. Μπορεί να θελήσετε να ζητήσετε συμβουλευτική σχετικά με τη διατήρηση σπέρματος, πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Javlor μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως κούραση και ζάλη. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανές, εάν εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν την ικανότητά σας να συγκεντρώνετε και να αντιδράτε.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Javlor

Δόση

Η συνιστώμενη δόση σε ενήλικες ασθενείς είναι 320 mg/m² επιφάνειας σώματος (αυτό υπολογίζεται από τον γιατρό με βάση το βάρος σας και το ύψος σας). Η θεραπεία θα επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες.

Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση έναρξης του Javlor βάσει της ηλικίας σας και της φυσικής κατάστασης και σε ειδικές καταστάσεις:

- εάν είχατε υποστεί προηγουμένως ακτινοβολία της πυέλου
- εάν έχετε μέτρια ή σοβαρά προβλήματα με τους νεφρούς
- εάν έχετε προβλήματα με το ήπαρ.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας μπορεί να ελαττώσει τη δόση του Javlor, να καθυστερήσει ή να διακόψει τη θεραπεία, εάν εμφανίσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πώς δίνεται το Javlor

Το Javlor θα δίνεται σε εσάς από ειδικευμένο επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης ως ενδοφλέβια έγχυση (ενστάλαξη μέσα στη φλέβα σας) που διαρκεί 20 λεπτά. Το Javlor δεν πρέπει να δίνεται ενδορραχιαία (μέσα στη σπονδυλική στήλη).

Το Javlor είναι ένα πυκνό διάλυμα που πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη θεραπεία σας με το Javlor:

- πυρετός και/ή ρίγη που θα μπορούσαν να είναι σημεία λοίμωξης,
- πόνος στο στήθος που θα μπορούσε να είναι σημείο εμφράγματος,
- δυσκοιλιότητα ανθεκτική στη θεραπεία με καθαρτικά,
- πονοκέφαλοι, αλλαγμένη ψυχική κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει σε σύγχυση και κώμα, σπασμοί, θάμπη όραση και υψηλή αρτηριακή πίεση, τα οποία θα μπορούσαν να αποτελούν σημεία νευρολογικής διαταραχής όπως «σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας» (βλ. παράγραφο 2 «προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»).

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους)

- κοιλιακός πόνος, ναυτία, έμετος
- δυσκοιλιότητα, διάρροια
- φλεγμονή του βλεννογόνου του στόματος
- κούραση, μυϊκός πόνος
- απώλεια αίσθησης της αφής
- απώλεια βάρους, μείωση της όρεξης
- απώλεια μαλλιών
- αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης (πόνος, κοκκίνισμα, πρήξιμο)
- πυρετός
- χαμηλά επίπεδα λευκοκυττάρων, ερυθροκυττάρων και/ή αιμοπεταλίων (που διαπιστώθηκαν σε εξέταση αίματος)
- χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα (υπονατριαιμία).

Συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- ρίγη, υπερβολική εφίδρωση
- αλλεργία, αφυδάτωση, πονοκέφαλος, δερματικό εξάνθημα, φαγούρα
- προβλήματα πέψης, πόνος στο στόμα, στη γλώσσα και πονόδοντος, μεταβολή της γεύσης
- μυϊκή αδυναμία, πόνος στο σαγόι, πόνος στα άκρα, πόνος στην πλάτη, πόνος στις αρθρώσεις, μυϊκός πόνος, πόνος στα οστά, πόνος στο αυτί
- ζάλη, αϋπνία, παροδική απώλεια συνείδησης
- δυσκολίες στις κινήσεις του σώματος
- γρήγορος καρδιακός παλμός, αυξημένη πίεση αίματος, μειωμένη πίεση αίματος

- δυσκολίες αναπνοής, βήχας, πόνος στο στήθος
- πρήξιμο των βραχιόνων, των χεριών, των άκρων ποδιών, των αστραγάλων, των ποδιών σας ή άλλων μελών του σώματός σας
- φλεγμονή των φλεβών (φλεβίτιδα).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στους 100 ανθρώπους)

- οπτικές διαταραχές
- ξηροδερμία, κοκκίνισμα του δέρματος
- διαταραχές μυϊκών συσπάσεων
- πόνος στον λαιμό, διαταραχές ούλων
- αύξηση βάρους
- προβλήματα του ουροποιητικού
- κουδούνισμα ή βούισμα στα αυτιά (εμβοές)
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων (που διαπιστώθηκαν σε εξέταση αίματος)
- «Σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης», το οποίο είναι μια κατάσταση που προκαλεί χαμηλά επίπεδα νατρίου στο αίμα
- πόνος από όγκο.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται Javlor

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται πάνω στην ετικέτα του φιαλιδίου και το κουτί μετά τη ΛΗΞΗ.

Είναι εντελώς απίθανο να σας ζητηθεί να φυλάξετε εσείς το φάρμακο αυτό.

Οι συνθήκες φύλαξης περιγράφονται λεπτομερώς στην παράγραφο που απευθύνεται σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης.

Μη ανοιγμένα φιαλίδια

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Αραιωμένο διάλυμα

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δε χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Javlor

- Η δραστική ουσία είναι η vinflunine. Κάθε mL πυκνού διαλύματος περιέχει 25 mg vinflunine (ως ditartrate).
- Ένα φιαλίδιο των 2 mL περιέχει 50 mg vinflunine (ως ditartrate).

- Ένα φιαλίδιο των 4 mL περιέχει 100 mg vinflunine (ως ditartrate).
- Ένα φιαλίδιο των 10 mL περιέχει 250 mg vinflunine (ως ditartrate).
- Το άλλο συστατικό είναι ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Javlor και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Javlor είναι διαυγές, άχρωμο προς υποκίτρινο διάλυμα. Διατίθεται σε διαυγή γυάλινα φιαλίδια που κλείνουν με ελαστικό πώμα, τα οποία περιέχουν 2 mL, 4 mL ή 10 mL πυκνού διαλύματος. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 ή 10 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
F-92100 Boulogne
Γαλλία

Παραγωγός

Pierre Fabre Médicament Production
Etablissement Aquitaine Pharm International
Avenue du Béarn
F-64320 Idron
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον Κάτοχο Αδείας Κυκλοφορίας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->
Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

Γενικές προφυλάξεις για την προετοιμασία και τη χορήγηση.

Η vinflunine είναι κυτταροτοξικό αντικαρκινικό φαρμακευτικό προϊόν και, όπως με άλλες ενδεχομένως τοξικές ουσίες, πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τον χειρισμό του Javlor. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διαδικασία σωστού χειρισμού και απόρριψης των αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. Όλες οι διαδικασίες μεταφοράς απαιτούν αυστηρή προσκόλληση στις άσηπτες τεχνικές, κατά προτίμηση με χρήση καλύμματος ασφάλειας κάθετης νηματικής ροής. Το Javlor διάλυμα για έγχυση πρέπει να προετοιμάζεται και να χορηγείται μόνο από προσωπικό κατάλληλα εκπαιδευμένο στον χειρισμό κυτταροτοξικών παραγόντων. Μέλη του προσωπικού σε κατάσταση εγκυμοσύνης δεν πρέπει να χειρίζονται το Javlor. Συνιστάται η χρήση γαντιών, γυαλιών και προστατευτικού ρουχισμού.

Εάν το διάλυμα έρθει σε επαφή με το δέρμα, το δέρμα αυτό πρέπει να πλένεται αμέσως και πολύ καλά με σαπούνι και νερό. Εάν έρθει σε επαφή με βλεννογόνους υμένες, οι υμένες πρέπει να ξεπλένονται πολύ καλά με νερό.

Αραιώση του πυκνού διαλύματος

Ο όγκος του Javlor (πυκνό διάλυμα) που αντιστοιχεί στην υπολογισμένη δόση vinflunine πρέπει να αναμειγνύεται σε έναν σάκο των 100 mL χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) διάλυμα για έγχυση. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί γλυκόζη 50 mg/mL (5%) διάλυμα για έγχυση. Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να προστατεύεται από το φως μέχρι τη χορήγηση.

Τρόπος χορήγησης

Το Javlor είναι ΜΟΝΟ για ενδοφλέβια χρήση.

Το Javlor προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Μετά την αραιώση του Javlor πυκνό διάλυμα, το διάλυμα για έγχυση θα χορηγείται ως εξής: Μια φλεβική πρόσβαση πρέπει να εφαρμόζεται για σάκο των 500 mL χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) ενέσιμο διάλυμα ή γλυκόζης 50 mg/mL (5%) διάλυμα για έγχυση, σε μια μεγάλη φλέβα, κατά προτίμηση στοάνω μέρος του αντιβραχίου ή χρησιμοποιώντας μια γραμμή κεντρικής φλέβας.

- Οι φλέβες στο πίσω μέρος του χεριού και κοντά σε αρθρώσεις πρέπει να αποφεύγονται.
- Η ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να ξεκινά με τον μισό σάκο των 500 mL χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) διάλυμα για έγχυση ή γλυκόζης 50 mg/mL (5%) διάλυμα για έγχυση, δηλαδή 250 mL, σε ελεύθερο ρυθμό ροής για να ξεπλυθεί η φλέβα.
- Το Javlor διάλυμα για έγχυση πρέπει να μεταφέρεται στην πλευρική θύρα ένεσης όσο πιο κοντά γίνεται στον σάκο των 500 mL για να αραιωθεί περαιτέρω το Javlor κατά τη διάρκεια της χορήγησης.
- Το Javlor διάλυμα για έγχυση πρέπει να εγχέεται για 20 λεπτά.
- Πρέπει να επιβεβαιώνεται συχνά ότι η γραμμή είναι ανοιχτή και να ακολουθούνται οι προφυλάξεις για την εξαγγείωση καθ' όλη την έγχυση.
- Μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, τα υπόλοιπα 250 mL από τον σάκο του χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) διάλυμα για έγχυση ή της γλυκόζης 50 mg/mL (5%) διάλυμα για έγχυση πρέπει να τρέξουν με ρυθμό ροής 300 mL/h. Για να ξεπλυθεί η φλέβα, η χορήγηση του Javlor διάλυμα για έγχυση πρέπει πάντα να ακολουθείται από τουλάχιστον ίσο όγκο χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) διάλυμα για έγχυση ή γλυκόζης 50 mg/mL (5%) διάλυμα για έγχυση.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις για τα κυτταροτοξικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Συνθήκες φύλαξης

Μη ανοιγμένα φιαλίδια

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Αραιωμένο διάλυμα:

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για το αραιωμένο φαρμακευτικό προϊόν ως εξής:

- προστατευμένο από το φως σε σάκο έγχυσης από πολυαιθυλένιο ή πολυβινυλοχλωρίδιο για έως 6 ημέρες σε ψυγείο (2°C-8°C) ή για έως 24 ώρες στους 25°C,
- εκτεθειμένο στο φως σε συσκευή έγχυσης από πολυαιθυλένιο ή πολυβινυλοχλωρίδιο για έως 1 ώρα στους 25°C.

Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως μετά την αραιώση. Εάν δε χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2°C έως 8°C, εκτός εάν η αραιώση έχει πραγματοποιηθεί κάτω από ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες.