ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Javlor 25 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mL koncentratu zawiera 25 mg winfluniny (w postaci winfluniny wodorowinianu).

Jedna fiolka 2 mL zawiera 50 mg winfluniny (w postaci winfluniny wodorowinianu).
Jedna fiolka 4 mL zawiera 100 mg winfluniny (w postaci winfluniny wodorowinianu).
Jedna fiolka 10 mL zawiera 250 mg winfluniny (w postaci winfluniny wodorowinianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).
Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Javlor jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem przejściowokomórkowym dróg moczowych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny.

Skuteczność i bezpieczeństwo winfluniny nie zostało określone u pacjentów ze stanem sprawności (PS) ≥ 2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie winfluniną powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w prowadzeniu chemioterapii przeciwnowotworowej i być ograniczone do ośrodków wyspecjalizowanych w podawaniu cytotoksycznej chemioterapii.

Przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy przeprowadzić pełne badanie morfologiczne krwi w celu oznaczenia bezwzględnej liczby neutrofilów (ang. absolute neutrophil count; ANC), płytek krwi i hemoglobiny, jako że neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość są często występującymi działaniami niepożądanymi po podaniu winfluniny.

Dawkowanie
Zalecana dawka to 320 mg/m² pc. winfluniny we wlewie dożylnym trwającym 20 minut, co 3 tygodnie.

W przypadku, kiedy stan sprawności (ang. performance status; PS) wg WHO/ECOG wynosi 1 lub PS wynosi 0 i wcześniej naświetlano miednicę, leczenie należy rozpocząć od dawki 280 mg/m² pc.
W przypadku niewystępowania jakiejkolwiek toksyczności hematologicznej w pierwszym cyklu leczenia powodującej opóźnienie leczenia lub zmniejszenie dawki, dawkę można zwiększyć do 320 mg/m² pc., co 3 tygodnie w kolejnych cyklach.

Zalecane równoczesne podawanie innych leków
W celu zapobiegania zaparciu, zaleca się podawanie środków przeczyszczających i stosowanie odpowiedniej diety, w tym nawadniania doustnego od 1. do 5. lub 7. dnia po każdym podaniu winfluniny (patrz punkt 4.4).

Opóźnienie lub przerwanie podawania dawki z powodu toksyczności

Tabela 1: Opóźnienie podawania dawki w kolejnych cyklach z powodu toksyczności

Toksyczność	Dzień 1. podawania podczas leczenia
Neutropenia (ANC < 1000 /mm^3) lub Trombocytopenia (płytki krwi < 100 000/mm^3)	- Leczenie należy odroczyć do czasu uzyskania poprawy (ANC ≥ 1000/mm^3oraz płytki krwi ≥100 000/mm^3) oraz dostosować dawkę w razie konieczności (patrz tabela 2) - Jeśli poprawa nie nastąpiła w ciągu 2 tygodni, leczenie należy przerwać.
Toksyczność narządowa: umiarkowana, ciężka lub zagrażająca życiu	- Leczenie należy odroczyć do czasu odzyskania umiarkowanej toksyczności lub jej braku, lub do uzyskania początkowego stanu pacjenta oraz w razie konieczności dostosować dawkę (patrz tabela 2) - Jeśli poprawa nie nastąpiła w ciągu 2 tygodni, leczenie należy przerwać.
Niedokrwienie mięśnia sercowego u pacjentów z zawałem serca lub dławicą piersiową w wywiadzie	- Przerwać leczenie

Dostosowanie dawki w zależności od toksyczności

Tabela 2: Dostosowanie dawki w zależności od toksyczności

Toksyczność	**Dostosowanie dawki**				
(NCI CTC v 2.0)*	**Początkowa dawka winfluniny 320 mg/m²**			**Początkowa dawka winfluniny 280 mg/m²**	
	Pierwsze zdarzenie	2. kolejne zdarzenie	3. kolejne zdarzenie	Pierwsze zdarzenie	2. kolejne zdarzenie
Neutropenia stopnia 4. (ANC <500/mm^3) >7 dni	280 mg/m²	250 mg/m²	Definitywne odstawienie leczenia	250 mg/m²	Definitywne odstawienie leczenia
Gorączka neutropeniczna (ANC < 1000/mm^3 i gorączka ≥ 38,5 ºC)					
Zapalenie błon śluzowych lub zaparcia stopnia 2. ≥5 dni lub ≥ stopnia 3. trwające dowolnie długo[1]					
Inne rodzaje toksyczności stopnia ≥ 3. (ciężkie lub zagrażające życiu) (z wyjątkiem wymiotów lub nudności stopnia 3.[2])					

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

[1] Według NCI CTC zaparcia stopnia 2. definiuje się jako wymagające środków przeczyszczających, stopnia 3. jako zaparcia wymagające ręcznego wypróżnienia lub lewatywy, stopnia 4. jako niedrożność lub toksyczne rozszerzenie okrężnicy. Zapalenie błony śluzowej stopnia 2. definiowane jest jako „umiarkowane", stopnia 3. jako „ciężkie" i stopnia 4. jako „zagrażające życiu".

[2] Według NCI CTC nudności stopnia 3. definiuje się jako bez znaczenia dla spożycia, wymagające podawania płynów dożylnie. Wymioty stopnia 3. definiuje się jako występujące ≥ 6 razy w ciągu 24 godzin przed leczeniem; lub wymagające podawania płynów dożylnie.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Badanie I fazy dotyczące farmakokinetyki oraz tolerancji u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zostało zakończone (patrz punkt 5.2). Farmakokinetyka winfluniny nie zmienia się u tych pacjentów, jednak zalecane dawki, związane głównie ze zmianami parametrów biologicznych wątroby (gamma-glutamylotransferazy (GGT), aminotransferazy, bilirubina), po podaniu winfluniny są następujące:

- Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów:
  - z czasem protrombinowym > 70% prawidłowej wartości (PW) oraz wykazujących przynajmniej jedno z następujących kryteriów: [Górna Granica Normy (GGN) < bilirubina ≤ 1,5 x GGN i (lub) 1,5 x GGN < aminotransferazy ≤2,5 x GGN i (lub) GGN < GGT ≤ 5 x GGN]
  - z aminotransferazami ≤ 2,5 x GGN (<5 x GGN wyłącznie w przypadku wystąpienia przerzutów do wątroby).

- Zalecana dawka winfluniny wynosi 250 mg/m^2 pc. podawana raz na 3 tygodnie u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A wg Childa-Pugha) lub u pacjentów z czasem protrombinowym ≥ 60% PW oraz 1,5 x GGN < bilirubiną ≤ 3 x GGN oraz wykazujących przynajmniej jedno z następujących kryteriów: [aminotransferazy > GGN i (lub) GGT > 5 x GGN].

- Zalecana dawka winfluniny wynosi 200 mg/m^2 pc. podawana raz na 3 tygodnie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia B wg Childa-Pugha) lub u pacjentów z czasem protrombinowym ≥ 50% PW oraz stężeniem bilirubiny > 3 x GGN i z aminotransferazami > GGN oraz GGT > GGN.

Winflunina nie była badana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg Childa-Pugha), ani u pacjentów z czasem protrombinowym < 50% PW, ani u pacjentów ze stężeniem bilirubiny > 5 x GGN, ani z samymi zmianami aktywności aminotransferaz > 2,5 x GGN (≥ 5 x GGN wyłącznie w przypadku wystąpienia przerzutów do wątroby) lub z aktywnością GGT > 15 x GGN.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
W badaniach klinicznych uczestniczyli pacjenci z CrCl (klirens kreatyniny) > 60 mL/min. Stosowano u nich zalecane dawki.
U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (40 mL/min ≤ CrCl ≤ 60 mL/min) zalecana dawka wynosi 280 mg/m^2 raz na 3 tygodnie.
U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (20 mL/min ≤ CrCl < 40 mL/min) zalecana dawka wynosi 250 mg/m^2 pc. raz na 3 tygodnie (patrz punkt 5.2).

W przypadku wystąpienia toksyczności, w dalszych cyklach leczenia dawkę należy dostosować, jak podano w tabeli 3 poniżej.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 75 lat)
Nie ma potrzeby dostosowywania dawek u pacjentów w wieku poniżej 75 lat (patrz punkt 5.2).
U pacjentów w wieku co najmniej 75 lat zaleca się następujące dostosowanie dawek:
- u pacjentów w wieku co najmniej 75 lat, ale poniżej 80 lat, winfluninę podaje się w dawce 280 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie.
- u pacjentów w wieku 80 lat i powyżej winfluninę podaje się w dawce 250 mg/m^2 pc. co 3 tygodnie.

W przypadku wystąpienia toksyczności, w dalszych cyklach leczenia dawkę należy dostosować, jak podano w tabeli 3 poniżej:

Tabela 3: Dostosowanie dawki w zależności od toksyczności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub w podeszłym wieku

Toksyczność	**Dostosowanie dawki**			
(NCI CTC v 2.0)*	**Początkowa dawka winfluniny 280 mg/m²**		**Początkowa dawka winfluniny 250 mg/m²**	
	Pierwsze zdarzenie	2. kolejne zdarzenie	Pierwsze zdarzenie	2. kolejne zdarzenie
Neutropenia stopnia 4. (ANC <500/mm³) > 7 dni Gorączka neutropeniczna (ANC < 1000/mm³ i gorączka ≥38,5 ºC) Zapalenie błon śluzowych lub zaparcia stopnia 2. ≥ 5 dni lub ≥ stopnia 3. trwające dowolnie długo[1] Inne rodzaje toksyczności stopnia ≥3. (ciężkie lub zagrażające życiu) (z wyjątkiem wymiotów lub nudności stopnia 3.[2])	250 mg/m²	Definitywne odstawienie leczenia	225 mg/m²	Definitywne odstawienie leczenia

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

[1] Według NCI CTC zaparcia stopnia 2. definiuje się jako wymagające środków przeczyszczających, stopnia 3. jako zaparcia wymagające ręcznego wypróżnienia lub lewatywy, stopnia 4. jako niedrożność lub toksyczne rozszerzenie okrężnicy. Zapalenie błony śluzowej stopnia 2. definiowane jest jako „umiarkowane", stopnia 3. jako „ciężkie" i stopnia 4. jako „zagrażające życiu".

[2] Według NCI CTC nudności stopnia 3. definiuje się jako bez znaczenia dla spożycia, wymagające podawania płynów dożylnie. Wymioty stopnia 3. definiuje się jako występujące ≥ 6 razy w ciągu 24 godzin przed leczeniem; lub wymagające podawania płynów dożylnie.

Dzieci i młodzież
Nie ma wskazań do stosowania produktu Javlor u dzieci.

Sposób podawania
Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego
Javlor należy rozcieńczyć przed podaniem. Produkt służy wyłącznie do jednorazowego użycia. Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Javlor NALEŻY podawać WYŁĄCZNIE dożylnie. Javlor należy podawać w 20 minutowym wlewie dożylnym. NIE należy podawać produktu Javlor w szybkim bolusie dożylnym.

Produkt można podawać zarówno z wkłucia do żył obwodowych, jak i z dostępu centralnego.
W przypadku podawania wlewu do żyły obwodowej, winflunina może powodować podrażnienie żyły (patrz punkt 4.4). W przypadku drobnych lub stwardniałych żył, obrzęku limfatycznego lub ostatnio wykonywanego nakłucia tej samej żyły, korzystniejsze może być podawanie produktu przy użyciu centralnego cewnika żylnego. Aby zapobiec wynaczynieniu, przed rozpoczęciem podawania wlewu należy upewnić się, że igła została prawidłowo umieszczona w świetle żyły.

W celu przepłukania żyły, po podaniu produktu Javlor w postaci rozcieńczonej należy zawsze podać co najmniej taką samą objętość roztworu do infuzji 9 mg/mL (0,9%) chlorku sodu lub 50 mg/mL (5%) glukozy.
Szczegółowe informacje dotyczące podawania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub inne alkaloidy *Vinca*.
Ostatnio przebyte (w ostatnich 2 tygodniach) lub obecne ciężkie zakażenie.
Początkowa bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) < 1 500/mm³ dla pierwszego podania, początkowa ANC < 1 000/mm³ dla kolejnych podań (patrz punkt 4.4).
Płytki krwi < 100 000/mm³ (patrz punkt 4.4).
Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Toksyczność hematologiczna
Często występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem winfluniną są: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość oraz trombocytopenia. Przed każdym wlewem winfluniny należy wykonać badanie morfologiczne krwi w celu oznaczenia ANC, płytek krwi oraz stężenia hemoglobiny (patrz punkt 4.3).
Rozpoczęcie podawania winfluniny jest przeciwwskazane w przypadku, gdy początkowa ANC <1500/mm^3 lub płytki krwi < 100 000/mm^3. Kolejne podawanie winfluniny jest przeciwwskazane w przypadku gdy początkowa ANC < 1000/mm^3 lub płytki krwi < 100 000/mm^3. Zalecana dawka powinna być zredukowana u pacjentów z toksycznością hematologiczną (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia żołądka i jelit
U 15,3% leczonych pacjentów występowały zaparcia stopnia ≥3. Według NCI CTC zaparcia stopnia 3. definiowane są jako zaparcia wymagające ręcznego wypróżnienia lub lewatywy. Zaparcia stopnia 4. definiuje się jako niedrożność lub toksyczne rozszerzenie okrężnicy. Zaparcia są odwracalne i można im zapobiec stosując odpowiednią dietę, w tym doustne nawadnianie, spożycie błonnika oraz poprzez stosowanie leków przeczyszczających, takich jak pobudzająco-przeczyszczające lub rozwalniające stolec od 1. do 5. lub 7. dnia cyklu leczenia. Pacjentom, u których ryzyko wystąpienia zaparcia jest znaczne (równoczesne stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych, rak otrzewnej, opór w jamie brzusznej, wcześniejsza duża operacja w obrębie jamy brzusznej), należy podawać od 1. do 7. dnia osmotyczne środki przeczyszczające raz na dobę, rano przed śniadaniem.
W przypadku występowania zaparcia stopnia 2. definiowanego jako wymagające zastosowania środków przeczyszczających, przez 5 dni lub więcej, lub stopnia ≥ 3. dowolnie długo, należy dostosować dawkę winfluniny (patrz punkt 4.2).

W przypadku toksyczności żołądkowo-jelitowej stopnia ≥ 3. (z wyjątkiem wymiotów i nudności) lub zapalenia błon śluzowych (stopnia 2. przez 5 dni lub więcej, lub stopnia ≥ 3. dowolnie długo), należy dostosować dawkę produktu. Stopień 2. definiowany jest jako „umiarkowany", stopień 3. jako „ciężki", a stopień 4. jako „zagrażający życiu" (patrz tabela 2 w punkcie 4.2).

Zaburzenia serca
U nielicznych pacjentów po podaniu winfluniny obserwowano wydłużenie odstępu QT. To działanie może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia arytmii komorowej, *chociaż* nie obserwowano arytmii komorowych po podaniu winfluniny. Niemniej jednak należy zachować ostrożność przy stosowaniu winfluniny u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia arytmii (np. zastoinowa niewydolność serca, wydłużanie odcinka QT w wywiadzie, niskie stężenie potasu) (patrz punkt 4.8). Równoczesne użycie dwóch lub więcej leków wydłużających odstęp QT/QTc jest niewskazane (patrz punkt 4.5).
Podczas stosowania winfluniny szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów, u których wcześniej występował zawał mięśnia sercowego i (lub) niedokrwienie lub dławica piersiowa (patrz punkt 4.8). Mogą wystąpić epizody niedokrwienne mięśnia sercowego, w szczególności u pacjentów ze współistniejącymi chorobami serca. Tak więc pacjenci otrzymujący Javlor powinni być starannie monitorowani przez lekarza na wypadek wystąpienia zaburzeń czynności serca. Należy zachować ostrożność u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie oraz dokładnie i regularnie określać stosunek korzyści z leczenia do ryzyka. W przypadku wystąpienia niedokrwienia mięśnia sercowego należy rozważyć przerwanie podawania winfluniny.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)
Po podaniu winfluniny obserwowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii.
Typowe objawy kliniczne, występujące w różnym stopniu nasilenia, to: objawy neurologiczne (ból głowy, splątanie, drgawki, zaburzenia widzenia), ogólnoustrojowe (nadciśnienie) oraz zaburzenia żołądka i jelit (nudności, wymioty).
Radiologiczne oznaki to zmiany w istocie białej w tylnej części mózgu. U pacjentów, u których rozwijają się objawy PRES należy monitorować ciśnienie krwi. W celu potwierdzenia diagnozy zaleca się wykonać badanie obrazowe mózgu.
Po przerwaniu leczenia objawy kliniczne i radiologiczne zazwyczaj szybko ustępują bez następstw.
U pacjentów, u których rozwijają się neurologiczne objawy PRES należy rozważyć przerwanie leczenia winfluniną (patrz punkt 4.8).

Hiponatremia
W trakcie stosowania winfluniny obserwowano ciężką hiponatremię, w tym przypadki zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) (patrz punkt 4.8). Z tego powodu w trakcie leczenia winfluniną zaleca się systematyczną kontrolę stężenia sodu w surowicy.

Zaburzenia czynności wątroby
Zalecaną dawkę należy zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
Zalecaną dawkę należy zmniejszyć u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥75 lat)
Zalecaną dawkę należy zmniejszyć u pacjentów w wieku 75 lat i starszych (patrz punkt 4.2).

Interakcje
Podczas podawania winfluniny należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów lub silnych induktorów CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Podawanie
Podanie dokanałowe może prowadzić do zgonu.
Winflunina podawana we wlewie do żyły obwodowej może powodować podrażnienie żyły stopnia 1. (22% pacjentów, 14,1% cykli), stopnia 2. (11% pacjentów, 6,8% cykli) lub stopnia 3. (0,8% pacjentów, 0,2% cykli). We wszystkich przypadkach podrażnienia cofały się szybko bez odstawienia leczenia. Należy przestrzegać instrukcji podawania opisanej w punkcie 6.6.

Antykoncepcja
Mężczyźni i kobiety w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz, odpowiednio, przez 4 miesiące i 7 miesięcy po ostatnim podaniu winfluniny (patrz punkt 4.6).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że winflunina nie ma właściwości induktora CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4 ani właściwości inhibitora CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4.

Badania *in vitro* wykazały, że winflunina jest substratem Pgp, tak jak inne alkaloidy *Vinca*, lecz z mniejszym powinowactwem. Dlatego też ryzyko znaczących klinicznie interakcji powinno być niewielkie.
Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych u pacjentów, którym podawano winfluninę w skojarzeniu z cisplatyną, karboplatyną, kapecytabiną lub gemcytabiną.

Nie obserwowano interakcji farmakokinetycznych u pacjentów, którym podawano winfluninę w skojarzeniu z doksorubicyną. Jakkolwiek, takie skojarzone stosowanie wiązało się ze szczególnie dużym ryzykiem toksyczności hematologicznej.

Badanie I fazy oceniające wpływ leczenia ketokonazolem (silny inhibitor CYP3A4) na farmakokinetykę winfluniny wykazało, że równoczesne podawanie ketokonazolu (400 mg doustnie raz na dobę przez 8 dni) powodowało zwiększenie stężenia we krwi winfluniny i jej metabolitu 4-O-deacetylowinfluniny (DVFL) odpowiednio o 30% i 50%.

Dlatego należy unikać skojarzonego stosowania winfluniny z silnymi inhibitorami CYP3A4 (takimi jak rytonawir, ketokonazol, itrakonazol i sok grejpfrutowy) lub silnymi induktorami (takimi jak ryfampicyna i ziele dziurawca zwyczajnego - *Hypericum perforatum*), ponieważ mogą one zwiększać lub zmniejszać stężenia winfluniny i DVFL (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Równoczesne stosowanie winfluniny i innych produktów leczniczych wydłużających odstęp QT/QTc jest niewskazane (patrz punkt 4.4).

Obserwowano interakcje farmakokinetyczne pomiędzy winfluniną i pegylowaną/liposomalną doksorubicyną, które prowadziły do pozornego zwiększenia od 15% do 30% stężenia winfluniny oraz 2 do 3-krotnego pozornego zmniejszenia AUC doksorubicyny, podczas gdy stężenia metabolitu doksorubicynolu nie ulegały zmianie. Z badania *in vitro* wynika, że takie zmiany mogły być związane z adsorpcją winfluniny na liposomach i zmianą rozmieszczenia obydwu składników we krwi. Dlatego należy zachować ostrożność stosując tego typu skojarzenie leków.

Badanie *in vitro* wykazało możliwość wystąpienia interakcji (nieznaczne spowolnienie metabolizmu winfluniny) z paklitakselem i docetakselem (substraty CYP3). Nie przeprowadzono jeszcze szczegółowych badań klinicznych dotyczących podawania winfluniny w skojarzeniu z tymi lekami.

Równoczesne stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych może zwiększać ryzyko zaparcia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Ze względu na genotoksyczne działanie winfluniny (patrz punkt 5.3), zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni stosować odpowiednie i skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia oraz po zakończeniu terapii: przez 4 miesiące w przypadku mężczyzn i 7 miesięcy w przypadku kobiet.

Ciąża
Brak danych dotyczących stosowania winfluniny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały embriotoksyczność i teratogenność (patrz punkt 5.3). Na podstawie wyników badań na zwierzętach i działania farmakologicznego produktu leczniczego, istnieje potencjalne ryzyko rozwoju wad zarodka i płodu.
Nie należy stosować winfluniny w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, powinna zostać poinformowana o ryzyku dla nienarodzonego dziecka i być dokładnie monitorowana. Należy rozważyć poradę genetyczną. Zaleca się również doradztwo genetyczne w przypadku pacjentek pragnących mieć dzieci po zakończeniu terapii.

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu.

Karmienie piersią
Nie wiadomo czy winflunina lub jej metabolity wydzielane są do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość bardzo szkodliwego wpływu na niemowlęta, karmienie piersią podczas terapii winfluniną jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność
Należy doradzić przechowanie próbki nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności związanej z leczeniem winfluniną.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Javlor na prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak podczas stosowania produktu leczniczego Javlor zgłaszano następujące działania niepożądane: zmęcznie, zawroty głowy układowe i nieukładowe, zaburzenia widzenia oraz omdlenia (patrz punkt 4.8). Nie zaleca się prowadzenia pojazdów ani obsługiwania maszyn bez konsultacji z lekarzem.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem, zgłaszanymi w dwóch badaniach II fazy i jednym badaniu III fazy u pacjentów z rakiem przejściowokomórkowym dróg moczowych (450 pacjentów leczonych winfluniną), były zaburzenia hematologiczne, głównie neutropenia i niedokrwistość; zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zwłaszcza zaparcie, anoreksja, nudności, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błon śluzowych, wymioty, ból brzucha i biegunka oraz zaburzenia ogólne, takie jak astenia/zmęczenie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych
Działania niepożądane zaprezentowano poniżej wg Klasyfikacji Układów i Narządów, częstości występowania i stopnia nasilenia (NCI CTC wersja 2.0). Częstość działań niepożądanych przedstawiono wg następującej konwencji: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 4 Działania niepożądane obserwowane u pacjentów z rakiem przejściowokomórkowym nabłonka dróg moczowych leczonych winfluniną

Klasyfikacja Układów i Narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**	**Najcięższy Stopień NCI na pacjenta (%)**	
			Wszystkie stopnie	**Stopień 3-4**
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie z neutropenią	2,4	2,4
		Zakażenia (wirusowe, bakteryjne, grzybicze)	7,6	3,6
	Niezbyt często	Posocznica z neutropenią	0,2	0,2
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	Niezbyt często	Ból guza	0,2	0,2
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Neutropenia	79,6	54,6
		Leukopenia	84,5	45,2
		Niedokrwistość	92,8	17,3
		Trombocytopenia	53,5	4,9
	Często	Gorączka neutropeniczna	6,7	6,7
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Nadwrażliwość	1,3	0,2

Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)[a]	0.4 [b]	0.4 [b]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiponatremia	39,8	11,7
		Zmniejszony apetyt	34,2	2,7
	Często	Odwodnienie	4,4	2,0
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsenność	5,1	0,2
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Obwodowa neuropatia czuciowa	11,3	0,9
	Często	Omdlenie	1,1	1,1
		Ból głowy	6,2	0,7
		Zawroty głowy nieukładowe	5,3	0,4
		Nerwoból	4,4	0,4
		Zaburzenie smaku	3,3	0
		Neuropatia	1,3	0
	Niezbyt często	Obwodowa neuropatia ruchowa	0,4	0
	Rzadko	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii[a]	0,03[b]	0,03[b]
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zaburzenia widzenia	0,4	0
Zaburzenia ucha i błędnika	Często	Ból uszu	1,1	0
	Niezbyt często	Zawroty głowy układowe	0,9	0,4
		Szumy uszne	0,9	0
Zaburzenia serca	Często	Tachykardia	1,8	0,2
	Niezbyt często	Niedokrwienie mięśnia sercowego	0,7	0,7
		Zawał mięśnia sercowego	0,2	0,2
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie	3,1	1,6
		Zakrzepica żylna[c]	3,6	0,4
		Zapalenie żył	2,4	0
		Niedociśnienie	1,1	0,2
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność	4,2	0,4
		Kaszel	2,2	0
	Niezbyt często	Ostry zespół niewydolności oddechowej (ARDS)	0,2	0,2
		Ból gardła i krtani	0,9	0
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Zaparcia	54,9	15,1
		Ból brzucha	21,6	4,7
		Wymioty	27,3	2,9
		Nudności	40,9	2,9
		Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	27,1	2,7
		Biegunka	12,9	0,9

	Często	Niedrożność jelit	2,7	2,2
		Zaburzenia połykania	2,0	0,4
		Zmiany w części policzkowej jamy ustnej	4,0	0,2
		Niestrawność	5,1	0,2
	Niezbyt często	Bolesne połykanie	0,4	0,2
		Zaburzenia żołądka	0,8	0
		Zapalenie przełyku	0,4	0,2
		Zmiany w obrębie dziąseł	0,7	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Łysienie	28,9	NA
	Często	Wysypka	1,8	0
		Pokrzywka	1,1	0
		Świąd	1,1	0
		Nadmierna potliwość	1,1	0
	Niezbyt często	Suchość skóry	0,9	0
		Rumień	0,4	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśni	16,7	3,1
	Często	Osłabienie siły mięśniowej	1,8	0,7
		Bóle stawów	7,1	0,4
		Bóle pleców	4,9	0,4
		Bóle szczęki	5,6	0
		Bóle kończyn	2,4	0
		Bóle kości	2,9	0
		Bóle mięśniowo-szkieletowe	2,7	0,2
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niewydolność nerek	0,2	0,2
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Astenia/zmęczenie	55,3	15,8
		Reakcje w miejscu podania	26,4	0,4
		Gorączka	11,7	0,4
	Często	Ból w klatce piersiowej	4,7	0,9
		Dreszcze	2,2	0,2
		Ból	3,1	0,2
		Obrzęk	1,1	0
	Niezbyt często	Wynaczynienie	0,7	0
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała	24,0	0,4
	Niezbyt często	Podwyższenie aktywności aminotransferaz	0,4	0
		Zwiększenie masy ciała	0,2	0

[a] działania niepożądane raportowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

[b] częstość obliczona na podstawie badań klinicznych „non-TCCU"

[c] w tym: zapalenie żył (2,4%), zakrzepica żył głębokich (0,4%), zapalenie żył powierzchownych (0,2%), zakrzepowe zapalenie żył (0,2%) oraz zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych (0,2%)

Działania niepożądane występujące we wszystkich wskazaniach
Działania niepożądane występujące u pacjentów z rakiem przejściowokomórkowym dróg moczowych oraz u pacjentów z inną chorobą nowotworową niż to wskazanie, a także potencjalnie ciężkie lub niepożądane działania związane ze stosowaniem alkaloidów *Vinca* jako grupy leków, są opisane poniżej:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
U 43,8% pacjentów wystąpiła neutropenia stopnia 3./4. Ciężka niedokrwistość i trombocytopenia występowały rzadziej (odpowiednio u 8,8 i 3,1%). U 5,2% pacjentów obserwowano gorączkę neutropeniczną zdefiniowaną jako ANC < 1000/mm³ i gorączkę ≥ 38,5 °C niewiadomego pochodzenia, bez udokumentowanej klinicznie i mikrobiologicznie infekcji (NCI CTC wersja 2.0). Zakażenie z neutropenią stopnia 3./4. obserwowano u 2,8% pacjentów.
W sumie 8 pacjentów (0,6% leczonych pacjentów) zmarło w wyniku zakażenia będącego powikłaniem neutropenii.

Zaburzenia żołądka i jelit
Zaparcie jest działaniem niepożądanym typowym dla akaloidów *Vinca* jako grupy leków: u 11,8% pacjentów leczonych winfluniną wystąpiły ciężkie zaparcia. U 1,9% pacjentów wystąpiła niedrożność jelit stopnia 3./4., odwracalna po interwencji lekarskiej. Zaparcia udaje się opanować poprzez odpowiednie działania medyczne (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego
Obwodowa neuropatia czuciowa wiąże się ze stosowaniem alkaloidów *Vinca* jako grupy leków.
U 0,6% pacjentów obserwowano to działanie niepożądane w stopniu 3. Wszystkie przypadki ustąpiły w czasie trwania badania klinicznego.
Rzadko raportowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe
Wpływ na serce jest znanym działaniem niepożądanym alkaloidów *Vinca*. Zawał mięśnia sercowego lub niedokrwienie występowało u 0,5% pacjentów, u większości których wcześniej występowały choroby sercowo-naczyniowe lub czynniki ich ryzyka. Jeden pacjent zmarł w wyniku zawału mięśnia sercowego, a drugi w wyniku nagłego zatrzymania krążenia i oddechu.
U niewielkiej liczby pacjentów po podaniu winfluniny obserwowano wydłużenie odstępu QT.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
U 3,2% pacjentów wystąpiła duszność, ale rzadko była ona ciężka (stopień 3/4: 1,2%).
U jednego pacjenta leczonego winfluniną z powodu nowotworu o innym umiejscowieniu niż rak przejściowokomórkowy dróg moczowych zaobserwowano skurcz oskrzeli.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Głównym nasilonym działaniem niepożądanym związanym z przedawkowaniem winfluniny jest mielosupresja z ryzykiem ciężkiego zakażenia.
Nie ma antidotum w przypadku przedawkowania winfluniny. W przypadku przedawkowania pacjent powinien znajdować się na specjalistycznym oddziale. Należy dokładnie monitorować funkcje życiowe. Należy także podjąć inne odpowiednie działania, jak przetaczanie krwi, podawanie antybiotyków i czynników wzrostu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, alkaloidy *Vinca* i ich analogi,
kod ATC: L01CA05

Mechanizm działania
Winflunina wiążąc się z tubuliną w miejscu lub blisko miejsc wiązania alkaloidów *Vinca* hamuje jej polimeryzację w mikrotubule, zaburza dynamikę mikrotubuli, powoduje postępujące hamowanie tworzenia wrzeciona mitotycznego i w efekcie zatrzymanie mitozy komórek oraz obumarcie komórki przez apoptozę. *In vivo* winflunina wykazuje silne działanie przeciwnowotworowe w stosunku do licznych modeli ludzkiego raka u myszy, zarówno w zakresie wydłużenia czasu przeżycia, jak i zahamowania wzrostu nowotworu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Jedno badanie III fazy i dwa badania II fazy uzasadniają stosowanie produktu Javlor w leczeniu zaawansowanego lub z przerzutami raka przejściowokomórkowego dróg moczowych jako leczenia drugiej linii, po niepowodzeniu leczenia pochodnymi platyny.

W dwóch wieloośrodkowych otwartych, jednoramiennych badaniach klinicznych II fazy leczono winfluniną łącznie 202 pacjentów.

W jednym wieloośrodkowym, otwartym, kontrolowanym badaniu klinicznym III fazy, 253 pacjentów randomizowano do leczenia winfluniną + BSC (best supportive care; najlepsze leczenie wspomagające) oraz 117 pacjentów do ramienia BSC.
Mediana całkowitego przeżycia (ang. overall survival, OS) wynosiła 6,9 miesiąca (winflunina + BSC) wobec 4,6 miesiąca (BSC), ale różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej; wskaźnik ryzyka wyniósł 0,88 (95% CI 0,69, 1,12). Jednakże zaobserwowano statystycznie istotną różnicę w wydłużeniu czasu przeżycia wolnego od progresji (progression free survival, PFS). Mediana PFS wyniosła 3 miesiące (winflunina + BSC) wobec 1,5 miesiąca (BSC) (p=0,0012).

Dodatkowo, zaplanowana wcześniej analiza wieloczynnikowa populacji ITT wykazała, że winflunina miała statystycznie znamienny wpływ leczniczy (p=0,036) na przeżycie całkowite, przy uwzględnieniu czynników prognostycznych takich jak: PS, przerzuty do innych narządów, fosfataza zasadowa, hemoglobina, napromienianie miednicy; wskaźnik ryzyka wyniósł 0,77 (95% CI 0,61, 0,98). Statystycznie znamienny wpływ (p=0,040) na całkowite przeżycie, zaobserwowano także wśród populacji pacjentów włączonych do badania zgodnie z protokołem (ang. eligible population), z której wykluczono 13 pacjentów z powodu mającego znaczenie kliniczne naruszenia protokołu badania w chwili włączenia - pacjenci ci nie byli uprawnieni do leczenia); wskaźnik ryzyka wyniósł 0,78 (95% CI 0,61, 0,99). Populacja ta (ang.eligible population) jest uważana za najodpowiedniejszą do analizy skuteczności jako, najbardziej podobna do populacji chorych, planowanych do leczenia.

Skuteczność leczenia wykazano w obydwu grupach pacjentów: z lub bez uprzedniego leczenia cisplatyną. W populacji pacjentów włączonych do badania zgodnie z protokołem (eligible population) analiza podgrup pod kątem czasu całkowitego przeżycia (ang. overall survival, OS) w zależności od wcześniejszego użycia cisplatyny versus BSC wykazała HR (95% CI)=[0,64 (0,40 - 1,03); p=0,0821] w przypadku braku uprzedniego leczenia cisplatyną i HR (95% CI)=[0,80 (0,60 - 1,06); p=0,1263] w przypadku uprzedniego leczenia cisplatyną. Po uwzględnieniu czynników prognostycznych analiza OS w podgrupach pacjentów bez i z cisplatyną wykazała odpowiednio HR (95% CI)=[0,53 (0,32 – 0,88); p=0,0143] i HR (95% CI)=[0,70 (0,53 – 0,94); p=0,0174].
W analizie podgrup z wcześniejszym użyciem cisplatyny versus BSC, pod kątem czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) zanotowano następujące rezultaty: HR (95% CI) = [0,55 (0,34 – 0,89); p=0,0129] przy braku uprzedniego leczenia cisplatyną i HR (95% CI)=[0,64 (0,48 - 0,85); p=0,0040] w przypadku uprzedniego leczenia cisplatyną. Po uwzględnieniu czynników prognostycznych analiza PFS w podgrupach pacjentów bez lub z uprzednim leczeniem cisplatyną wykazały odpowiednio HR (95% CI)= [0,51 (0,31 – 0,86); p=0,0111] i HR (95%CI) = [0,63 (0,48 – 0,84); p=0,0016].

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedłożenia wyników badań z produktem Javlor we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka moczowodu i raka pęcherza moczowego oraz w leczeniu raka piersi (patrz punkt 4.2 Stosowanie u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Winflunina wykazuje farmakokinetykę liniową w zakresie stosowanych dawek (od 30 mg/m² do 400 mg/m²) u pacjentów z rakiem.
Określana we krwi ekspozycja na winfluninę we krwi (AUC) w znacznym stopniu koreluje z nasileniem leukopenii, neutropenii i zmęczenia.

Dystrybucja
Winflunina jest w umiarkowanym zakresie wiązana z białkami osocza (67,2±1,1%) w stosunku między osoczem i pełną krwią wynoszącym 0,80±0,12. Wiązanie z białkami dotyczy głównie lipoprotein o dużej gęstości i albumin osoczowych, i jest niewysycające w zakresie stężeń winfluniny obserwowanych u pacjentów. Wiązanie z alfa-1 kwaśną glikoproteiną i płytkami krwi jest niewielkie (<5%).
Objętość dystrybucji w fazie końcowej jest duża, wynosi 2422±676 litrów (około 35 L/kg), co sugeruje znaczne rozmieszczenie w tkankach.

Metabolizm
Wszystkie zidentyfikowane metabolity powstają przy udziale izoenzymu cytochromu CYP3A4, z wyjątkiem 4-O-deacetylwinfluniny (DVFL), jedynego aktywnego metabolitu i głównego metabolitu we krwi, który powstaje przy udziale licznych esteraz.

Eliminacja
Winflunina jest eliminowana w wyniku wielowykładnikowego zmniejszenia stężenia z okresem półtrwania w fazie końcowej ($t_{½}$) około 40 h. DVFL powstaje wolniej i jest wolniej eliminowana niż winflunina ($t_{½}$ około 120 h).
Winflunina i jej metabolity wydalane są w kale (2/3) i moczu (1/3).
W analizie populacyjnej farmakokinetyki u 372 pacjentów (656 profilów farmakokinetycznych), całkowity klirens z krwi wynosił 40 L/h z małą zmiennością między- i wewnątrzosobniczą (odpowiednio 25% i 8%, wyrażone jako współczynnik zmienności).

Farmakokinetyka w specjalnych grupach pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby
Nie zaobserwowano zmiany farmakokinetyki winfluniny i DVFL u 25 pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Zostało to następnie potwierdzone w populacyjnej analizie farmakokinetyki (brak związku pomiędzy klirensem winfluniny i biologicznymi wskaźnikami zaburzeń czynności wątroby). Zaleca się jednak dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek
ci nerek
Przeprowadzono badanie I fazy dotyczące farmakokinetyki w 2 grupach pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zakwalifikowanych zgodnie z obliczonymi wartościami klirensu kreatyniny (CrCl): grupa 1 (n=13 pacjentów) z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (40 mL/min ≤ CrCl≤ 60 mL/min) oraz grupa 2 (n=20 pacjentów) z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (20 mL/min ≤ CrCl < 40 mL/min). Wyniki tego farmakokinetycznego badania wykazały zmniejszenie klirensu winfluniny przy zmniejszonym CrCl. Jest to dodatkowo potwierdzone w populacyjnej analizie farmakokinetyki (56 pacjentów z CrCl między 20 mL/min i 60 mL/min) wykazując, że na klirens winfluniny ma wpływ wartość klirensu kreatyniny (wzór Cockcrofta-Gaulta). Zaleca się dostosowanie dawki u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥75 lat)
U pacjentów w podeszłym wieku (n=46) przeprowadzono badanie farmakokinetyki I fazy. Dawki winfluniny dostosowano w 3 przedziałach wiekowych, jak pokazano poniżej:

Wiek	Liczba pacjentów	Dawka winfluniny (mg/m²)
[70 – 75[	17	320
[75 – 80[	15	280
≥80	14	250

Klirens winfluniny był znacznie zmniejszony u pacjentów w wieku ≥80 lat w porównaniu do grupy kontrolnej pacjentów w wieku młodszym <70 lat. Farmakokinetyka winfluniny nie zmieniła się u pacjentów w wieku 70 ≤ wiek < 75 lat oraz 75 ≤ wiek < 80 lat.
W oparciu zarówno o dane farmakokinetyczne, jak i dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki w starszych grupach wiekowych: 75 ≤ wiek < 80 lat; i wiek ≥ 80 lat. W dalszych cyklach leczenia dawki należy dostosować w przypadku wystąpienia toksyczności (patrz punkt 4.2).

Inne
Zgodnie z populacyjną analizą farmakokinetyki, ani płeć ani stan sprawności pacjenta (punktacja ECOG) nie ma wpływu na klirens winfluniny, który jest wprost proporcjonalny do powierzchni ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Techniki obrazowe, którymi badano rozmieszczenie radioaktywnej winfluniny u szczurów wykazały, że stężenia winfluniny w płucach, nerkach, wątrobie, gruczołach ślinowych i wydzielania wewnętrznego oraz przewodzie pokarmowym wzrastały szybciej niż we krwi.

Badania niekliniczne wykazały występowanie umiarkowanej do ciężkiej neutropenii i łagodnej niedokrwistości, u wszystkich badanych gatunków. U psów i szczurów wystąpiła hepatotoksyczność (zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz i martwica komórek wątroby/zmiany komórek wątrobowych przy stosowaniu dużych dawek). Powyższe działania toksyczne były uzależnione od dawki i całkowicie lub częściowo odwracalne w ciągu miesiąca od odstawienia leczenia. Winflunina nie wywołuje neuropatii obwodowej u zwierząt.
Winflunina wykazuje właściwości klastogenne (indukuje złamania chromosomów) w teście mikrojądrowym w warunkach *in vivo* u szczurów, jak i właściwości klastogenne i mutagenne w teście chłoniaka mysiego (bez aktywacji metabolicznej).

Nie badano potencjalnego działania rakotwórczego winfluniny.
W badaniach reprodukcji wykazano, że winflunina powoduje śmierć zarodków króliczych oraz jest teratogenna dla królików i szczurów.
W badaniach rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów winflunina spowodowała wady macicy i pochwy u 2 samic i niekorzystnie wpływała na parzenie się i (lub) implantację zarodka oraz znacznie zmniejszała liczbę poczęć.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięta fiolka
3 lata

Rozcieńczony roztwór
Określono chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonego roztworu przed użyciem:
- w worku z polietylenu lub z polichlorku winylu do 6 dni w lodówce (2ºC – 8ºC) bez dostępu światła lub do 24 godzin w temperaturze 25ºC bez dostępu światła
- w zestawie do wlewu z polietylenu lub z polichlorku winylu, w temperaturze 25ºC, eksponowanym na światło - do 1 godziny.

Z przyczyn mikrobiologicznych, produkt należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli roztwór nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny w 2ºC do 8ºC, jeśli rozcieńczenia nie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2ºC – 8ºC).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bezbarwne fiolki ze szkła typu I zamykane szarym laminowanym korkiem z gumy butylowej bądź czarnym korkiem z chlorobutylu pokryte aluminiowym C typu flip-off z żółtą nasadką dla fiolki 2 mL (50 mg winfluniny), różową nasadką dla fiolki 4 mL (100 mg winfluniny) lub pomarańczową nasadką dla fiolki 10 mL (250 mg winfluniny) koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Wielkości opakowań: 1 i 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności dotyczące przygotowania i podania
Winflunina jest cytotoksycznym produktem przeciwnowotworowym i, podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, należy zachowywać ostrożność podczas przygotowywania produktu Javlor do stosowania. Należy przestrzegać procedur właściwego przygotowania do stosowania i usuwania leków przeciwnowotworowych. Wszelkie procedury przenoszenia wymagają ścisłego przestrzegania zasad aseptyki, szczególnie zalecane jest używanie boksu z laminarnym przepływem powietrza i wyciągiem. Javlor roztwór do infuzji może być wyłącznie przygotowywany i podawany przez personel odpowiednio wyszkolony w stosowaniu leków cytotoksycznych. Ciężarnym nie wolno przygotowywać i podawać produktu Javlor. Zaleca się stosowanie rękawic, okularów ochronnych oraz ubrania ochronnego.
W przypadku kontaktu roztworu ze skórą, skórę należy natychmiast dokładnie umyć wodą i mydłem. W przypadku kontaktu roztworu z błonami śluzowymi, błony śluzowe należy dokładnie przepłukać wodą.

Rozcieńczanie koncentratu
Wymieszać objętość produktu Javlor (koncentratu) odpowiadającą obliczonej dawce winfluniny w 100 mL worku zawierającym roztwór do infuzji 9 mg/mL (0,9%) chlorku sodu. Można również użyć roztworu do infuzji 50 mg/mL (5%) glukozy. Rozcieńczony roztwór należy chronić przed światłem do chwili podania (patrz punkt 6.3).

Podawanie
Javlor należy podawać WYŁĄCZNIE dożylnie.
Javlor służy wyłącznie do jednorazowego użycia.
Po rozcieńczeniu koncentratu, Javlor w postaci roztworu do infuzji należy podawać w następujący sposób:

- Założyć dostęp żylny do podania (z worka) 500 mL 9 mg/mL (0,9%) roztworu do infuzji chlorku sodu lub 50 mg/mL (5%) roztworu do infuzji glukozy, do żyły najlepiej w górnej części przedramienia lub stosując centralny dostęp naczyniowy. Należy unikać żył grzbietu ręki i żył blisko stawów.
- Wlew dożylny należy rozpocząć podając połowę objętości 500 mL worka 9 mg/mL (0,9%) roztworu do infuzji chlorku sodu lub 50 mg/mL (5%) roztworu do infuzji glukozy, tj. 250 mL, z dowolną prędkością przepływu, aby przepłukać żyłę.
- Podłączyć wlew produktu Javlor do bocznego portu zestawu do przetoczeń lub trójnika aby dodatkowo rozcieńczyć Javlor podczas podawania.
- Javlor w postaci roztworu powinien być podawany we wlewie przez ponad 20 minut.
- Należy często oceniać drożność i przestrzegać środków ostrożności dotyczących wynaczynienia podczas wlewu
- Po zakończeniu wlewu podać pozostałą w worku objętość 250 mL 9 mg/mL (0,9%) roztworu do infuzji chlorku sodu lub 50 mg/mL (5%) roztworu do infuzji glukozy z prędkością 300 mL/h. W celu przepłukania żyły, po podaniu produktu Javlor należy zawsze podać przynajmniej taką samą objętość 9 mg/mL (0,9%) roztworu do infuzji chlorku sodu lub 50 mg/mL (5%) roztworu do infuzji glukozy.

Usunięcie odpadów
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami dotyczącymi cytotoksycznych produktów leczniczych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/550/001-012

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 września 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maja 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

ANEKS II

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Javlor 25 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Winflunina

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 mL koncentratu zawiera 25 mg winfluniny (w postaci winfluniny wodorowinianu)

1 fiolka po 2 mL zawierająca 50 mg winfluniny (w postaci winfluniny wodorowinianu)
1 fiolka po 4 mL zawierająca 100 mg winfluniny (w postaci winfluniny wodorowinianu)
1 fiolka po 10 mL zawierająca 250 mg winfluniny (w postaci winfluniny wodorowinianu)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Woda do wstrzykiwań jako substancja pomocnicza.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka po 2 mL
10 fiolek po 2 mL
1 fiolka po 4 mL
10 fiolek po 4 mL
1 fiolka po 10 mL
10 fiolek po 10 mL

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania WYŁĄCZNIE dożylnie, po rozcieńczeniu.
Podany w inny sposób powoduje zgon.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny: zachować ostrożność.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):
Należy zapoznać się z informacją w ulotce dotyczącą okresu ważności rozcieńczonego produktu leczniczego.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.



Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/09/550/001 (1 fiolka po 2 mL z szarym korkiem w pudełku)
EU/1/09/550/002 (10 fiolek po 2 mL z szarym korkiem w pudełku)
EU/1/09/550/003 (1 fiolka po 4 mL z szarym korkiem w pudełku)
EU/1/09/550/004 (10 fiolek po 4 mL z szarym korkiem w pudełku)
EU/1/09/550/005 (1 fiolka po 10 mL z szarym korkiem w pudełku)
EU/1/09/550/006 (10 fiolek po 10 mL z szarym korkiem w pudełku)
EU/1/09/550/007 (1 fiolka po 2 mL z czarnym korkiem w pudełku)
EU/1/09/550/008 (10 fiolek po 2 mL z czarnym korkiem w pudełku)
EU/1/09/550/009 (1 fiolka po 4 mL z czarnym korkiem w pudełku)
EU/1/09/550/010 (10 fiolek po 4 mL z czarnym korkiem w pudełku)
EU/1/09/550/011 (1 fiolka po 10 mL z czarnym korkiem w pudełku)
EU/1/09/550/012 (10 fiolek po 10 mL z czarnym korkiem w pudełku)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku podania informacji brajlem.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Javlor 25 mg/mL jałowy koncentrat
winflunina
WYŁĄCZNIE podanie iv., po rozcieńczeniu.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Sposób podawania – patrz ulotka.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

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

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Javlor 25 mg/mL koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Winflunina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest Javlor i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Javlor
3. Jak stosować Javlor
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Javlor
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Javlor i w jakim celu się go stosuje

Javlor zawiera jako substancję czynną winfluninę, która należy do grupy leków przeciwnowotworowych nazywanych alkaloidami *Vinca*. Leki te oddziałują na rozwój komórek nowotworowych poprzez zahamowanie ich podziału, co prowadzi do śmierci komórek (cytotoksyczność).

Javlor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym lub z przerzutami rakiem pęcherza moczowego i dróg moczowych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Javlor

Kiedy nie stosować leku Javlor:
- jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną (winfluninę) lub na inne alkaloidy *Vinca* (winblastyna, winkrystyna, windezyna, winorelbina),
- jeśli pacjent ostatnio przebył infekcję (w ostatnich 2 tygodniach) lub obecnie przechodzi ciężką infekcję,
- jeśli u pacjenta występuje za mała liczba krwinek białych i (lub) płytek krwi,
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Należy poinformować lekarza:
- o występowaniu u pacjenta chorób wątroby, nerek lub serca,
- jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy neurologiczne, które mogą wskazywać na „zespół odwracalnej tylnej encefalopatii": obrzęk mózgu z takimi przemijającymi zwykle objawami, jak bóle głowy, zmieniony stan psychiczny mogący prowadzić do splątania i śpiączki, drgawki, zmiany widzenia, wysokie ciśnienie krwi, nudności i wymioty, gdyż może istnieć potrzeba zaprzestania stosowania leku,
- jeśli u pacjenta wystąpią objawy hiponatremii (małego stężenia sodu we krwi) lub „zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego", takie jak ból głowy, uczucie zmęczenia,

napady drgawek lub śpiączka. W trakcie stosowania leku Javlor zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu we krwi.
- o stosowaniu przez pacjenta innych leków wymienionych w punkcie „Inne leki i Javlor”,
- o występowaniu u pacjenta zaparcia lub jeżeli stosowane są u niego leki przeciwbólowe (opioidy), lub jeśli pacjent choruje na raka w obrębie jamy brzusznej albo przebył wcześniej operację chirurgiczną w obrębie jamy brzusznej. Zaparcie jest bardzo częstym działaniem niepożądanym leku Javlor. W celu zapobiegania jego wystąpieniu pacjent może otrzymywać leki przeczyszczające.
- gdy pacjent planuje mieć potomstwo (patrz ważne zalecenia dla mężczyzn i kobiet w punkcie „Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność”).

W związku z tym, że bardzo często działanie leku Javlor powoduje zmniejszenie liczby komórek krwi, przed leczeniem i w trakcie leczenia należy dokładnie monitorować liczbę krwinek.
Dokanałowe podanie leku Javlor może prowadzić do zgonu. Leku Javlor nie wolno podawać dokanałowo (do kręgosłupa).

Dzieci i młodzież
Leku Javlor nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

Javlor a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować

W szczególności należy poinformować lekarza o przyjmowaniu przez pacjenta leków zawierających następujące substancje czynne:
- ketokonazol i itrakonazol stosowane w leczeniu grzybic,
- opioidy stosowane w leczeniu bólu,
- rytonawir stosowany w leczeniu zakażenia HIV,
- doksorubicyna, pegylowana/liposomalna doksorubicyna, paklitaksel i docetaksel stosowane w leczeniu niektórych odmian raka,
- ryfampicyna stosowana w leczeniu gruźlicy lub zapalenia opon mózgowych,
- preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca stosowane w leczeniu lekkiej do umiarkowanej depresji

lub o przyjmowaniu leków, które wywołują zmiany w elektrokardiogramie (EKG), zwłaszcza leki powodujace wydłużenie odstępu QT.

Stosowanie leku Javlor z jedzeniem i piciem
Należy poinformować lekarza o tym, że pacjent pije sok grejpfrutowy, gdyż może on nasilać działanie leku Javlor.
Należy także pić wodę i spożywać pokarmy bogate w błonnik.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety i mężczyźni w wieku rozrodczym muszą stosować odpowiednie i skuteczne metody antykoncepcji w czasie leczenia oraz przez 4 miesiące (w przypadku mężczyzn) lub 7 miesięcy (w przypadku kobiet) po zastosowaniu ostatniej dawki leku Javlor.

Ciąża
Nie należy stosować leku Javlor w ciąży, chyba że jest to absolutnie konieczne.
Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia, powinna zostać poinformowana o ryzyku dla nienarodzonego dziecka i być uważnie monitorowana.

Karmienie piersią
Nie wolno karmić piersią w czasie leczenia lekiem Javlor.

Płodność
Jeśli pacjent planuje posiadanie potomstwa, powinien poradzić się lekarza. Pacjent może potrzebować porady w sprawie pobrania nasienia przed rozpoczęciem leczenia ze względu na możliwość nieodwracalnej bezpłodności w wyniku stosowania winfluniny.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Javlor może powodować występowanie działań niepożądanych takich jak zmęczenie, zawroty głowy, odczucie wirowania, zaburzenia widzenia i omdlenia. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn bez konsultacji z lekarzem.

3. Jak stosować Javlor

Dawkowanie
Zalecana dawka leku Javlor u dorosłych pacjentów wynosi 320 mg/m² powierzchni ciała (obliczonej na podstawie masy ciała i wzrostu pacjenta). Leczenie powtarza się co 3 tygodnie.

Dostosowanie dawki u pacjentów w wieku poniżej 75 lat nie jest konieczne. Dla pacjentów w wieku 75 lat lub starszych lekarz dostosuje dawkę leku.

Lekarz może również podjąć decyzję o dostosowaniu początkowej dawki leku Javlor w oparciu o kondycję fizyczną pacjenta oraz w szczególnych sytuacjach:
- jeśli pacjent wcześniej miał naświetlaną miednicę
- jeśli u pacjenta występują umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności wątroby.

W trakcie leczenia, jeśli u pacjenta wystąpią pewne działania niepożądane, lekarz może zmniejszyć dawkę leku Javlor, opóźnić lub przerwać leczenie.

Sposób podawania
Javlor podaje się WYŁĄCZNIE dożylnie.
Javlor podaje personel medyczny (wyszkolony w zakresie stosowania leczenia przeciwnowotworowego w wyspecjalizowancyh oddziałach opieki medycznej) we wlewie dożylnym (kroplówka) trwającym 20 minut.
Javlor jest koncentratem i dlatego należy go rozcieńczyć przed podaniem.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Javlor
Ten lek jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę. W przypadku podania zbyt dużej dawki (przedawkowania), lekarz będzie kontrolował, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane.

Pominięcie zastosowania leku Javlor
Bardzo ważne jest, aby nie pominąć żadnej dawki tego leku. Jeśli pacjent nie zgłosił się na wizytę, **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem** w celu przełożenia terminu wizyty.

Przerwanie stosowania leku Javlor
Lekarz zadecyduje, kiedy pacjent powinien zakończyć leczenie. Jeśli pacjent chce je przerwać przedwcześnie, należy omówić z lekarzem inne dostępne opcje leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli podczas trwania leczenia lekiem Javlor wystąpi jakiekolwiek ciężkie działanie niepożądane wymienione poniżej:
- gorączka i (lub) dreszcze, które mogą być objawami infekcji,
- ból w klatce piersiowej, który może być objawem ataku serca,
- zaparcie oporne na leczenie przeczyszczające,
- objawy neurologiczne, które mogą wskazywać na „zespół odwracalnej tylnej encefalopatii": obrzęk mózgu z takimi przemijającymi zwykle objawami, jak bóle głowy, zmieniony stan psychiczny mogące prowadzić do splątania i śpiączki, drgawki, zmiany widzenia, wysokie ciśnienie krwi, nudności i wymioty (patrz punkt 2 „Ostrzeżenia i środki ostrożności").

Inne działania niepożądane mogą obejmować:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)
- ból brzucha, nudności, wymioty,
- zaparcie, biegunka,
- stan zapalny błony śluzowej jamy ustnej,
- zmęczenie (astenia), bóle mięśni (mialgia),
- brak czucia dotyku na skutek uszkodzenia nerwów (obwodowa neuropatia czuciowa),
- zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie apetytu,
- utrata włosów (łysienie),
- reakcje w miejscu podania (ból, zaczerwienienie, obrzęk),
- gorączka,
- mała liczba białych krwinek, czerwonych krwinek i (lub) płytek krwi (widoczne w wynikach badania krwi),
- małe stężenie sodu we krwi (hiponatremia) widoczne w badaniu krwi.

Często (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów)
- zakażenia (zakażenie z neutropenią, gorączka neutropeniczna, zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze) z takimi objawami, jak wysoka gorączka i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia,
- dreszcze, nadmierna potliwość, ból,
- alergia (nadwrażliwość), odwodnienie, ból głowy, wysypka skórna, swędzenie, pokrzywka,
- brak ruchomości mięśni jelit (niedorożność jelit), zaburzenia trawienia (niestrawność), trudności w połykaniu (dysfagia), zaburzenia w obrębie jamy ustnej (ból w jamie ustnej, ból języka i zębów), zmiany smaku,
- osłabienie mięśni, ból szczęki, bóle kończyn, ból pleców, bóle stawów, bóle mięśni, bóle kości, ból ucha
- zawroty głowy, bezsenność, krótkotrwała utrata świadomości (omdlenie),
- trudności w poruszaniu na skutek uszkodzenia nerwów (neuropatia) i bólu (nerwoból),
- przyspieszona czynność serca (tachykardia), podwyższone ciśnienie krwi, obniżone ciśnienie krwi,
- trudności w oddychaniu (duszność), kaszel, ból w klatce piersiowej,
- obrzęk ramion, dłoni, stóp, kostek, kończyn dolnych lub innych części ciała,
- zapalenie żył i powstawanie zakrzepów krwi w naczyniach krwionośnych (zakrzepica żylna).

Niezbyt często (mogą wystapić rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów)
- zakażenie krwi z małą liczbą krwinek białych (posocznica z neutropenią),
- zaburzenia widzenia,
- suchość skóry, zaczerwienienie skóry (rumień),
- uszkodzenie nerwów powodujące zaburzenia kurczliwości mięśni (obwodowa neuropatia ruchowa)
- zapalenie przełyku (odcinka łączącego gardło z żołądkiem), ból podczas połykania (odynofagia), ból gardła, zaburzenia dziąseł,
- zwiększenie masy ciała,
- zaburzenia układu moczowego, które mogą wskazywać na niezdolność nerek do prawidłowej pracy (niewydolność nerek),
- dzwonienie lub brzęczenie w uszach (szumy uszne),
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferaz) widoczne w badaniu krwi,
- „zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego", który jest stanem powodującym małe stężenie sodu we krwi,

- ból guza,
- odczucie wirowania,
- atak serca (zawał mięśnia sercowego), zmniejszony dopływ krwi do serca (niedokrwienie mięśnia sercowego),
- trudności w oddychaniu, które mogą być objawem stanu znanego jako ostry zespół niewydolności oddechowej i który może mieć ciężki przebieg oraz zagrażać życiu,
- wynaczynienie (gdy lek, który normalnie wstrzykiwany jest do żyły, przenika lub jest omyłkowo podany do tkanki otaczającej żyłę, gdzie może spowodować poważne uszkodzenie).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V*. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Javlor

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym po „Termin ważności (EXP)".

Jest mało prawdopodobne, żeby chory był proszony o przechowywanie tego leku w domu. Warunki przechowywania są opisane w punkcie dla personelu medycznego lub fachowych pracowników opieki zdrowotnej.

Zamknięte fiolki
Przechowywać w lodówce (2ºC – 8ºC).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Rozcieńczony roztwór
Rozcieńczony roztwór należy podawać natychmiast.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Javlor
- Substancją czynną leku jest winflunina. Każdy mL koncentratu zawiera 25 mg winfluniny (w postaci wodorowinianiu).
  Jedna fiolka po 2 mL zawiera 50 mg winfluniny (w postaci wodorowinianu).
  Jedna fiolka po 4 mL zawiera 100 mg winfluniny (w postaci wodorowinianu).
  Jedna fiolka po 10 mL zawiera 250 mg winfluniny (w postaci wodorowinianu).

- Pozostały składnik to woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda Javlor i co zawiera opakowanie
Javlor jest przezroczystym, bezbarwnym do jasnożółtego roztworem. Pakowany jest w przezroczyste fiolki zamknięte gumowym korkiem pokryte aluminiowym uszczelnieniem z żółtą nasadką dla fiolki 2 mL, różową nasadką dla fiolki 4 mL lub pomarańczową nasadką dla fiolki 10 mL koncentratu.
Każde opakowanie zawiera 1 lub 10 fiolek.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

Wytwórca

FAREVA PAU
FAREVA PAU 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do podmiotu odpowiedzialnego.

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

---

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

INSTRUKCJA UŻYCIA

Ogólne środki ostrożności dotyczące przygotowania i podania
Winflunina jest cytotoksycznym produktem przeciwnowotworowym i, podobnie jak w przypadku innych potencjalnie toksycznych związków, należy zachowywać ostrożność podczas przygotowywania produktu Javlor do stosowania. Należy przestrzegać procedur właściwego przygotowania do stosowania i usuwania leków przeciwnowotworowych. Wszelkie procedury przenoszenia wymagają ścisłego przestrzegania zasad aseptyki, szczególnie zalecane jest używanie boksu z laminarnym przepływem powietrza i wyciągiem. Javlor roztwór do infuzji może być wyłącznie przygotowywany i podawany przez personel odpowiednio wyszkolony w stosowaniu leków cytotoksycznych. Ciężarnym nie wolno przygotowywać i podawać produktu Javlor. Zaleca się stosowanie rękawic, okularów ochronnych oraz ubrania ochronnego.
W przypadku kontaktu ze skórą, skórę należy natychmiast dokładnie umyć wodą i mydłem.
W przypadku kontaktu z błonami śluzowymi, błony śluzowe należy dokładnie przepłukać wodą.

Rozcieńczanie koncentratu
Wymieszać objętość produktu Javlor (koncentratu) odpowiadającą obliczonej dawce winfluniny w 100 mL worku zawierającym roztwór do infuzji 9 mg/mL (0,9%) chlorku sodu. Można również użyć roztworu do infuzji 50 mg/mL (5%) glukozy. Rozcieńczony roztwór należy chronić przed światłem do chwili podania.

Podawanie
Javlor należy podawać WYŁĄCZNIE dożylnie.
Javlor służy wyłącznie do jednorazowego użycia.
Po rozcieńczeniu koncentratu, Javlor w postaci roztworu do infuzji należy podawać w następujący sposób:

- Założyć dostęp żylny do podania (z worka) 500 mL 9 mg/mL (0,9%) roztworu do infuzji chlorku sodu lub 50 mg/mL (5%) roztworu do infuzji glukozy, do żyły najlepiej w górnej części przedramienia lub stosując centralny dostęp naczyniowy. Należy unikać żył grzbietu ręki i żył blisko stawów.

- Wlew dożylny należy rozpocząć podając połowę objętości 500 mL worka 9 mg/mL (0,9%) roztwór do infuzji chlorku sodu lub 50 mg/mL (5%) roztwór do infuzji glukozy, tj. 250 mL, z dowolną prędkością przepływu przepłukać żyłę.
- Podłączyć wlew leku Javlor do bocznego portu zestawu do przetoczeń lub trójnika aby dodatkowo rozcieńczyć Javlor podczas podawania.
- Javlor w postaci roztworu powinien być podawany we wlewie przez ponad 20 minut.
- Należy często oceniać drożność i przestrzegać środków ostrożności dotyczących wynaczynienia podczas wlewu.
- Po zakończeniu wlewu, podać pozostałą w worku objętość 250 mL 9 mg/mL (0,9%) roztworu do infuzji chlorku sodu lub 50 mg/mL (5%) roztworu do infuzji glukozy z prędkością 300 mL/h. W celu przepłukania żyły, po podaniu leku Javlor należy zawsze podać przynajmniej taką samą objętość 9 mg/mL (0,9%) roztworu do infuzji chlorku sodu lub 50 mg/mL (5%) roztworu do infuzji glukozy.

Usunięcie odpadów
Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami dotyczącymi cytotoksycznych produktów leczniczych.

Warunki przechowywania
Zamknięte fiolki:
Przechowywać w lodówce (2ºC – 8ºC).
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem

Rozcieńczony roztwór:
Określono chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonego roztworu przed użyciem:
- w worku z polietylenu lub polichlorku winylu do 6 dni w lodówce (2ºC – 8ºC) bez dostępu światła lub do 24 godzin w temperaturze 25ºC bez dostępu światła;
- w zestawie do wlewu z polietylenu lub z polichlorku winylu, w temperaturze 25ºC, eksponowanym na światło - do 1 godziny.

Z przyczyn mikrobiologicznych, produkt należy zużyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli roztwór nie zostanie podany natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Przechowywanie nie powinno trwać dłużej niż 24 godziny w 2°C do 8ºC, jeśli rozcieńczenia nie wykonano w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.