

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Javlor 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā ml koncentrāta sastāvā ir 25 mg vinflunīna(vinflunine) (ditartrāta veidā).

Viens 2 ml flakons satur 50 mg vinflunīna (ditartrāta veidā).

Viens 4 ml flakons satur 100 mg vinflunīna (ditartrāta veidā).

Viens 10 ml flakons satur 250 mg vinflunīna (ditartrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Dzidrs, bezkrāsains vai bāli dzeltenīgs šķīdums.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Javlor ir indicēts lietošanai monoterapijā pieaugušiem pacientiem ar primāru vai metastātisku urīnizvadsistēmas pārejas epitēlija šūnu vēzi pēc iepriekšējas neveiksmīgas ārstēšanas ar platīnu saturošu terapijas shēmu.

Vinflunīna efektivitāte un drošums nav pētīts pacientiem ar vispārējā stāvokļa novērtējumu  $\geq 2$ .

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar vinflunīnu jāuzsāk ārstam, kas ir kvalificēts audzēju ķīmijterapijas izmantošanā, un to drīkst veikt tikai specializētās ķīmijterapijas nodaļās.

Pirms katra cikla atbilstoši jākontrolē pilna asins aina, lai pārbaudītu absolūto neitrofilo leikocītu skaitu (ANC), trombocītus un hemoglobīnu, jo neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija ir bieži sastopamas vinflunīna blakusparādības.

#### Devas

Ieteicamā deva ir 320 mg vinflunīna/m<sup>2</sup> 20 minūšu infūzijā ik pēc trīs nedēļām.

Gadījumā, ja PVO/ECOG vispārējā stāvokļa novērtējums (PS) ir 1 vai PS ir 0 un bijusi iepriekšējas iegurņa staru terapija, ārstēšana jāsāk ar devu 280 mg/m<sup>2</sup>. Ja pirmajā ārstēšanas ciklā nav hematoloģiskās toksicitātes, kuras dēļ nepieciešama ārstēšanas atlikšana vai devas samazināšana, devu nākamajiem cikliem palielina līdz 320 mg/m<sup>2</sup> katras trīs nedēļas.

#### Ieteicamā vienlaicīgā ārstēšana

Lai novērstu aizcietējumus, pēc katras vinflunīna ievadīšanas no pirmās līdz piektajai vai septītajai dienai ieteicami caurejas līdzekļi un diētas ievērošana, ieskaitot pietiekamu iekšķīgu hidratāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas ievadīšanas atlikšana vai atcelšana toksicitātes gadījumā

**1. tabula. Devas ievadīšanas atlikšana turpmākajos ciklos toksicitātes gadījumā**

Toksicitāte	1. zāļu ievadīšanas diena
Neitropēnija ( $ANC < 1\,000/mm^3$ ) vai trombocitopēnija (trombocīti $< 100\,000/mm^3$ )	- Jāatliek, līdz pacients būs atveseļojies ( $ANC \geq 1\,000/mm^3$ un trombocīti $\geq 100\,000/mm^3$ ), kā arī jāpielāgo deva, ja tas ir nepieciešams (skatīt 2. tabulu) - Jāpārtrauc, ja pacients nav atveseļojies 2 nedēļu laikā
Orgānu toksicitāte: vidēji smaga, smaga vai dzīvībai bīstama	- Jāatliek, līdz pacients ir atveseļojies: toksicitāte ir viegla, vai tās nav vispār, vai arī ir sasniegts sākotnējais statuss, kā arī jākorrigē deva, ja tas ir nepieciešams (skatīt 2. tabulu) - Jāpārtrauc, ja pacients nav atveseļojies 2 nedēļu laikā
Miokarda išēmija pacientiem ar miokarda infarktu vai stenokardiju anamnēzē	- Jāpārtrauc

Devas pielāgošana toksicitātes gadījumā

**2. tabula. Devas pielāgošana toksicitātes gadījumā**

Toksicitāte	Devas pielāgošana				
	Vinflunīna sākuma deva 320 mg/m <sup>2</sup>			Vinflunīna sākuma deva 280 mg/m <sup>2</sup>	
(NCI CTC v 2.0)*	Pirmais notikums	2. sekojošais notikums	3. sekojošais notikums	Pirmais notikums	2. sekojošais notikums
4. pakāpes neitropēnija ( $ANC < 500/mm^3$ ) > 7 dienas	280 mg/m <sup>2</sup>	250 mg/m <sup>2</sup>	Noteikti jāpārtrauc ārstēšana	250 mg/m <sup>2</sup>	Noteikti jāpārtrauc ārstēšana
Febrila neitropēnija ( $ANC < 1\,000/mm^3$ un drudzis $\geq 38,5^\circ C$ )					
Mukozīts vai 2. pakāpes aizcietējums $\geq 5$ dienas vai $\geq 3$ . pakāpi, neatkarīgi no ilguma <sup>1</sup>					
Jebkāda cita toksicitāte $\geq 3$ . pakāpi (smaga vai dzīvībai bīstama) (izņemot 3. pakāpes vemšanu vai sliktu dūšu <sup>2</sup> )					

\*Nacionālā Vēža institūta vispārējie toksicitātes kritēriji (*National Cancer Institute, Common Toxicity criteria (NCI-CTC)*), Versija 2.0 (NCI CTC v 2.0).

<sup>1</sup> Saskaņā ar NCI CTC 2. pakāpes aizcietējums ir definēts kā tāds, kas novēršams ar caurejas līdzekļiem, 3. pakāpes aizcietējums ir obstipācija, kas ir novēršama ar manuālu evakuāciju vai klizmu, 4. pakāpes aizcietējums ir zarnas nosprostošanās vai toksiskais megakolons. 2. pakāpes mukozīts tiek definēts kā „vidēji smags”, 3. pakāpes mukozīts — kā „smags”, bet 4. pakāpes mukozīts — kā „dzīvībai bīstams”.

<sup>2</sup> Saskaņā ar NCI CTC 3. pakāpes slikta dūša ir definēta kā nespēja uzņemt ēdienu būtiskos daudzumos, tāpēc ir nepieciešama intravenoza šķidruma ievadīšana. 3. pakāpes vemšana izpaužas kā  $\geq 6$  epizodes 24 stundu laikā pirms ārstēšanas, vai vajadzība pēc intravenozas šķidruma ievadīšanas.

## Īpašas pacientu grupas

### *Pacienti ar aknu darbības traucējumiem*

Tika veikts farmakokinētikas un panesamības I fāzes pētījums pacientiem ar aknu funkciju traucējumiem (skat. 5.2. apakšpunktu). Vinflunīna farmakokinētika šiem pacientiem nemainījās, tomēr, pamatojoties uz aknu bioloģisko rādītāju (gamma glutamiltransferāzes (GGT), transamināzes, bilirubīna) izmaiņām pēc vinflunīna lietošanas, ieteiktās devas ir šādas:

- Devu pielāgošana nav nepieciešama pacientiem, kuriem:
  - protrombīna laiks ir > 70% no NV (normālās vērtības) un ir spēkā vismaz viens no šiem kritērijiem: [ ANR (augšējā normas robeža) < bilirubīns ≤ 1,5×ANR un/vai 1,5×ANR < transamināzes ≤ 2,5×ANR un/vai ANR < GGT ≤ 5×ANR ],];
  - transamināzes ir ≤ 2,5×ANR (< 5×ANR tikai aknu metastāžu gadījumos).
- Vinflunīna ieteicamā deva ir 250 mg/m<sup>2</sup> reizi 3 nedēļās pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai pacientiem, kuriem protrombīna laiks ir ≥ 60% NV un 1,5×ANR < bilirubīns ≤ 3×ANR, un ir vismaz viens no šiem kritērijiem: [ transamināzes ir > ANR un/vai GGT > 5×ANR ].
- Vinflunīna ieteicamā deva ir 200 mg/m<sup>2</sup> reizi 3 nedēļās pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) vai pacientiem, kuriem protrombīna laiks ir ≥ 50% NV un bilirubīns > 3×ANR, un transamināzes > ANR, kā arī GGT > ANR.

Vinflunīns nav pētīts ne pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), ne pacientiem, kuriem protrombīna laiks ir < 50% no NV vai bilirubīns > 5×ANR, nedz arī pacientiem, kuriem vai nu transamināzes ir > 2,5×ANR (≥ 5×ANR tikai aknu metastāžu gadījumā), vai GGT ir > 15×ANR.

### *Pacienti ar nieru darbības traucējumiem*

Klīniskajos pētījumos pacienti ar CrCl (kreatinīna klīrensu) > 60 ml/min tika iekļauti un ārstēti ar ieteikto devu.

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (40 ml/min ≤ CrCl ≤ 60 ml/min), ieteicamā deva ir 280 mg/m<sup>2</sup> vienu reizi ik pēc trīs nedēļām.

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (20 ml/min ≤ CrCl (kreatinīna klīrenss) ≤ 40 ml/min), ieteicamā deva ir 250 mg/m<sup>2</sup> vienu reizi ik pēc trīs nedēļām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Turpmākajiem cikliem deva ir jāpielāgo toksicitātes gadījumā, rīkojoties, kā norādīts 3. tabulā tālāk tekstā.

### *Gados vecāki pacienti (≥ 75 gadi)*

Pacientiem jaunākiem par 75 gadiem nav nepieciešama ar vecumu saistīta devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuru vecums ir vismaz 75 gadi, ieteicamās devas ir šādas:

- pacientiem, kuru vecums ir vismaz 75 gadi bet vēl nav sasniedzis 80 gadus, vinflunīna deva ir 280 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām;
- pacientiem, kuru vecums ir 80 gadi un vairāk, vinflunīna deva ir 250 mg/m<sup>2</sup> ik pēc 3 nedēļām.

Turpmākiem cikliem deva ir jāpielāgo toksicitātes gadījumā, rīkojoties, kā norādīts 3. tabulā tālāk tekstā.

**3. tabula. Devu pielāgošana toksicitātes gadījumā pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un gados vecākiem pacientiem**

Toksicitāte (NCI CTC v 2.0)*	Devu pielāgošana			
	Vinflunīna sākotnējā deva 280 mg/m <sup>2</sup>		Vinflunīna sākotnējā deva 250 mg/m <sup>2</sup>	
	Pirmais notikums	2. secīgais notikums	Pirmais notikums	2. secīgais notikums
Neitropēnija, 4. pakāpe (ANC < 500/mm <sup>3</sup> ) > 7 dienas	250 mg/m <sup>2</sup>	Galīga ārstēšanas pārtraukšana	225 mg/m <sup>2</sup>	Galīga ārstēšanas pārtraukšana
Febrila neitropēnija (ANC < 1000/mm <sup>3</sup> un drudzis ≥ 38,5 °C)				
Mukozīts vai aizcietējumi: 2. pakāpe ≥ 5 dienas vai ≥ 3. pakāpi, neatkarīgi no ilguma <sup>1</sup>				
Jebkāda cita ≥ 3. pakāpi toksicitāte (smaga vai dzīvībai bīstama) (izņemot 3. pakāpes vemšanu vai sliktu dūšu <sup>2</sup> )				

\*Nacionālais Vēža institūts, vispārējie toksicitātes kritēriji, versija 2.0 (NCI CTC v 2.0).

<sup>1</sup> Saskaņā ar NCI CTC 2. pakāpes aizcietējums ir definēts kā tāds, kas novēršams ar caurejas līdzekļiem, 3. pakāpes aizcietējums ir obstipācija, kas ir novēršama ar manuālu evakuāciju vai klizmu, 4. pakāpes aizcietējums ir zarnas nosprostošanās vai toksiskais megakolons. 2. pakāpes mukozīts tiek definēts kā „vidēji smags”, 3. pakāpes mukozīts — kā „smags”, bet 4. pakāpes mukozīts — kā „dzīvībai bīstams”.

<sup>2</sup> Saskaņā ar NCI CTC 3. pakāpes slikta dūša ir definēta kā nespēja uzņemt ēdienu būtiskos daudzumos, tāpēc ir nepieciešama intravenoza šķidrums ievadīšana. 3. pakāpes vemšana izpaužas kā ≥ 6 epizodes 24 stundu laikā pirms ārstēšanas, vai vajadzība pēc intravenozas šķidrums ievadīšanas.

*Pediātriskā populācija*

Nav attiecīgu indikāciju Javlor lietošanai bērniem.

Lietošanas veids

*Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*

Javlor pirms lietošanas jāatšķaida. Javlor ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Javlor DRĪKST IEVADĪT TIKAI intravenozi.

Javlor jāievada 20 minūšu laikā intravenozas infūzijas veidā, un to NEDRĪKST ievadīt ātras intravenozas bolus injekcijas veidā.

Vinflunīna ievadīšanai var lietot gan perifēru venozo pieeju, gan centrālo venozo katetru. Ievadot perifērajā vēnā, vinflunīns var izraisīt vēnas kairinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Mazu, sklerotizētu vēnu, limfātiskas tūskas, nesenas vēnas punkcijas tajā pašā vietā gadījumā priekšroku var dot centrālajam venozajam katetram. Lai izvairītos no ekstravazācijas, ir svarīgi pirms infūzijas uzsākšanas parliecināties, ka adata ir pareizi ievadīta.

Lai izskalotu vēnu, vienmēr pēc atšķaidīta Javlor ievadīšanas ir jāievada vismaz tāds pats daudzums nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķidrums infūzijām vai glikozes 50 mg/ml (5%) šķidrums infūzijām. Sīkāku informāciju par ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem *vinca* alkaloīdiem.

Nesena (pēdējo divu nedēļu laikā) vai esoša smaga infekcija.

Sākotnējais ANC < 1 500/mm<sup>3</sup>, zāles ievadot pirmo reizi, kā arī sākotnējais ANC < 1 000/mm<sup>3</sup> - turpmākajām ievadīšanas reizēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Trombocītu skaits < 100 000/mm<sup>3</sup> (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Hematoloģiskā toksicitāte

Neitropēnija, leukopēnija, anēmija un trombocitopēnija ir bieži sastopamas vinflunīna blakusparādības. Jāveic adekvāta pilnas asins ainas kontrole, lai pārbaudītu ANC un trombocītu skaitu, kā arī hemoglobīna līmeni pirms katras vinflunīna infūzijas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vinflunīna terapijas uzsākšana ir kontrindicēta pacientiem, kuru sākotnējais ANC ir < 1 500/mm<sup>3</sup> vai trombocīti ir < 100 000/mm<sup>3</sup>. Turpmākajās ievadīšanas reizēs vinflunīns ir kontrindicēts pacientiem, kuru sākotnējais ir ANC < 1 000/mm<sup>3</sup> vai trombocīti ir < 100 000/mm<sup>3</sup>.

Ieteicamā deva jāsamazina pacientiem ar hematoloģisku toksicitāti (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

15,3% ārstēto pacientu radās 3 pakāpes vai smagāki aizcietējumi. Saskaņā ar NCI CTC 3. pakāpes aizcietējums ir definēts kā obstipācija, kas ir novēršama ar manuālu evakuāciju vai klizmu, 4. pakāpes aizcietējums ir zarnas nosprostojums vai toksiskais megakolons. Aizcietējumi ir atgriezeniski un tos var novērst, ievērojot specifiskus uztura principus, tādus kā ūdens uzņemšana perorāli un šķiedrvielu lietošanu uzturā, kā arī lietojot caurejas līdzekļus no pirmās līdz piektajai vai septītajai ārstēšanas cikla dienai, piemēram, zarnu darbību stimulējošus līdzekļus un izkārnījumu mīkstinātājus. Pacientiem ar augstu aizcietējumu risku (vienlaicīga ārstēšana ar opioīdiem, peritoneālas karcinomas, veidojumi vēdera dobumā, kā arī pirms plašām operācijām vēdera dobumā) no pirmās līdz septītajai dienai jānozīmē osmotiskie caurejas līdzekļi vienu reizi dienā no rīta pirms brokastīm.

2. pakāpes aizcietējumu gadījumā, kas, saskaņā ar definīciju, ir novēršami ar caurejas līdzekļiem un ilgst 5 dienas vai ilgāk, kā arī jebkura ilguma ≥ 3. pakāpi aizcietējumu gadījumā, ir jāpielāgo vinflunīna deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja ir ≥ 3. pakāpes kuņģa-zarnu trakta toksicitāte (izņemot vemšanu vai sliktu dūšu) vai mukozīts (2. pakāpes mukozīts, kas ilgst piecas dienas vai ilgāk, vai ≥ 3. pakāpi, neatkarīgi no ilguma), ir nepieciešama devas pielāgošana. 2. pakāpes mukozīts tiek definēts kā „vidēji smags”, 3. pakāpes mukozīts - kā „smags”, bet 4. pakāpes mukozīts - kā „dzīvībai bīstams” (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).

#### Sirds funkciju traucējumi

Pēc vinflunīna lietošanas dažos gadījumos novērota QT intervāla pagarināšanās. Šāda ietekme var palielināt kambaru aritmijas risku, lai gan, lietojot vinflunīnu, kambaru aritmija nav novērota. Tomēr pacientiem ar paaugstinātu proaritmisku risku (piemēram, sastrēguma sirds mazspēju, diagnosticētu QT intervāla pagarināšanos anamnēzē, hipokaliēmiju) (skatīt 4.8. apakšpunktu) vinflunīns jālieto piesardzīgi. Vienlaicīga divu vai vairāku QT/QTc intervālu pagarināšanu zāļu lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Īpaša uzmanība, ievadot vinflunīnu, jāpievērš pacientiem, kuriem anamnēzē ir miokarda infarkts/išēmija vai stenokardija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Var rasties išēmiski sirds bojājumi, īpaši pacientiem, kuriem jau ir kāda sirds slimība. Tādēļ ārstiem ir rūpīgi jānovēro pacienti, kas saņem Javlor, vai nerodas sirds bojājums. Pacientiem ar sirds slimību anamnēzē jāievēro piesardzība un regulāri jāizvērtē ieguvums/risks. Pacientiem, kuriem attīstās sirds išēmija, jāapsver vinflunīna pārtraukšana.

### Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES*)

Pēc vinflunīna lietošanas novēroti *PRES* gadījumi.

Tipiskie klīniskie simptomi, kas izpaužas dažādā intensitātē ir neiroloģiskie simptomi (galvassāpes, apjukums, krampju lēkme, redzes traucējumi), sirds un asinsvadu sistēmas simptomi (hipertonija) un kuņģa-zarnu trakta simptomi (slikta dūša, vemšana).

Radioloģiskās pazīmes ir smadzeņu baltās vielas patoloģijas mugurējos apgabalos. Pacientiem, kuriem parādās *PRES* simptomi, jākontrolē asinsspiediens. Diagnozes apstiprināšanai ieteicama smadzeņu radioloģiskā izmeklēšana.

Pēc ārstēšanas pārtraukšanas klīniskās un radioloģiskās pazīmes parasti ātri un bez komplikācijām izzuda.

Pacientiem, kuriem parādās *PRES* neiroloģiskās pazīmes (skatīt 4.8 apakšpunktu), jāapsver vinflunīna lietošanas pārtraukšana.

### Hiponatriēmija

Lietojot vinflunīnu, ir novērota smaga hiponatriēmija, tostarp arī gadījumi, ko izraisījusi neatbilstoša antidiurētiskā hormona (SIADH) sekrēcija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ terapijas ar vinflunīnu laikā ir ieteicams regulāri pārbaudīt nātrija līmeni serumā.

### Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar vidējiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicamā deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ieteicamā deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Gados vecāki pacienti ( $\geq 75$ gadi)

Pacientiem, kuru vecums ir 75 gadi un vairāk ieteicamā deva ir jāsamazina (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Mijiedarbība

Vinflunīna lietošanas laikā jāizvairās no vienlaicīgas spēcīgu CYP3A4 inhibitoru vai induktoru lietošanas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

Intratekāla Javlor ievadīšana var būt letāla.

Ievadot perifērajā vēnā, vinflunīns var izraisīt 1. pakāpes (22% pacientu, 14,1% ciklu), 2. pakāpes (11,0% pacientu, 6,8% ciklu) vai 3. pakāpes (0,8% pacientu, 0,2% ciklu) venozu kairinājumu. Visos gadījumos notika spontāna izveseļošanās bez ārstēšanas pārtraukšanas.

Jāievēro norādījumi par ievadīšanu, kas aprakstīti 6.6. apakšpunktā.

### Kontracepcija

Vīriešiem un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas laikā un attiecīgi līdz četriem un septiņiem mēnešiem pēc pēdējās vinflunīna ievadīšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

*In vitro* pētījumi liecināja, ka vinflunīnam nebija inducējošas darbības uz CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4 aktivitāti, ne arī inhibējošas darbības uz CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 un CYP3A4.

*In vitro* pētījumi liecināja, ka vinflunīns, tāpat kā citi vinka alkaloīdi, ir Pgp-substrāts, bet ar mazāku afinitāti, tādēļ klīniski nozīmīgas mijiedarbības risks ir maz ticams.

Pacientiem, kuru ārstēšanā vinflunīns tika kombinēts vai nu ar cisplatīnu, karboplatīnu, kapecitabīnu vai gemcitabīnu, farmakokinētiska mijiedarbība netika novērota.

Pacientiem, kuru ārstēšanā vinflunīns tika kombinēts ar doksorubicīnu, farmakokinētiska mijiedarbība netika novērota. Tomēr šī kombinācija bija saistīta ar īpaši augstu hematoloģiskās toksicitātes risku.

I fāzes pētījumā, izvērtējot ketokonazola (spēcīga CYP3A4 inhibitora) ārstēšanas ietekmi uz vinflunīna farmakokinētiku, konstatēja, ka vienlaicīga ketokonazola (400 mg iekšķīgi vienu reizi dienā astoņas dienas) ievadīšana izraisīja 30% un 50% vinflunīnu un tā metabolītu 4Odeacetylvinflunīnu (DVFL) iedarbības palielināšanos asinīs.

Tādēļ ir jāizvairās no vienlaicīgas vinflunīna un spēcīgu CYP3A4 inhibitoru (piemēram, ritonavira, ketokonazola, itrakonazola un greipfrūtu sulas) vai induktoru (piemēram, rifampicīna un asinszāles) lietošanas, jo tie var palielināt vai samazināt vinflunīna un DVFL koncentrācijas (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Jāizvairās no vinflunīna lietošanas vienlaikus ar citām QT/QTc intervālu pagarinošām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tika novērota farmakokinētiska mijiedarbība starp vinflunīnu un pegilēto/liposomālo doksorubicīnu, kā rezultātā no 15% līdz 30% gadījumu ievērojami palielinājās vinflunīna koncentrācija un divas līdz trīs reizes samazinājās doksorubicīna AUC, tajā pašā laikā doksorubicīnola metabolītu tas neietekmēja. Saskaņā ar *in vitro* pētījumu šādas izmaiņas varētu būt saistītas ar vinflunīna absorbciju liposomās un izmainītu abu komponentu izplatīšanos ar asinīm. Tāpēc, lietojot šādu kombināciju, jāievēro piesardzība.

*In vitro* pētījums liecināja par iespējamu mijiedarbību ar paklitakselu un docetakselu (CYP3 substrātiem), kas rada nelielu vinflunīna metabolisma samazināšanos. Konkrēti pētījumi par vinflunīna lietošanu kopā ar šiem savienojumiem nav veikti.

Vienlaicīga opioīdu lietošana var paaugstināt aizcietējumu risku.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Vinflunīna genotoksiskā potenciāla dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) gan vīriešiem, gan sievietēm jālieto atbilstoša un efektīva kontracepcija ārstēšanas laikā un līdz pat četrus mēnešus pēc ārstēšanas beigām vīriešiem un septiņus mēnešus pēc ārstēšanas beigām sievietēm.

##### Grūtniecība

Dati par vinflunīna lietošanu grūtniecēm nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pamatojoties uz rezultātiem no pētījumiem ar dzīvniekiem un zāļu farmakoloģisko iedarbību, ir iespējams embrija un augļa anomāliju risks.

Tāpēc vinflunīnu nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Ja ārstēšanās laikā iestājas grūtniecība, paciente jāinformē par risku nedzimušajam bērnam un rūpīgi jānovēro. Jāapsver ģenētiskās konsultēšanas iespēja. Ģenētiskā konsultēšana ir ieteicama arī pacientiem, kas vēlas bērnu pēc ārstēšanās.

##### Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un 7 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai vinflunīns vai tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkam. Sakarā ar iespējamu kaitīgu ietekmi uz zīdaini, barošana ar krūti ir kontrindicēta terapijas ar vinflunīnu laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

##### Fertilitāte

Pirms ārstēšanas jāsniedz konsultācija par spermas konservēšanu, jo sakarā ar vinflunīna terapiju ir iespējama neatgriezeniska neauglība.



#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Javlor var izraisīt nevēlamas blakusparādības, piemēram, nogurumu (ļoti bieži) un reiboni (bieži), kas var nedaudz vai mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientam jānorāda nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, ja viņam rodas kāda blakusparādība, kas varētu ietekmēt spēju veikt šīs darbības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### *Drošuma profila kopsavilkums*

Visbiežākās blakusparādības, par ko ziņots divos II fāzes un vienā III fāzes pētījumā pacientiem ar pārejas epitēlija šūnu audzēju (450 pacienti, kas ārstēti ar vinflunīnu) bija hematoloģiski traucējumi, galvenokārt neitropēnija un anēmija; kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, īpaši aizcietējumi, anoreksija, nelaba dūša, stomatīts/mukozīts, vemšana, sāpes vēderā un caureja; un vispārēji traucējumi, piemēram, astēnija/nogurumus.

##### *Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā*

Ar ārstēšanu saistītās blakusparādības ir uzskaitītas zemāk pēc orgānu sistēmas klasifikācijas, biežuma un smaguma pakāpes (NCI CTC versija 2.0). Blakusparādību biežums noteikts, lietojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

#### 4. tabula. Blakusparādības pacientiem, kuriem urīnceļu pārejas šūnu vēzis ārstēts ar vinflunīnu

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība	Sliktākā NCI pakāpe pacientam (%)		
			Visas pakāpes	3.-4. pakāpe	
Infekcijas un infestācijas	Bieži	Neitropēniska infekcija	2,4	2,4	
		Infekcijas (vīrusu, baktēriju, sēnīšu)	7,6	3,6	
	Retāk	Neitropēniska sepse	0,2	0,2	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji	Retāk	Audzēja izraisītas sāpes	0,2	0,2	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Neitropēnija	79,6	54,6	
		Leikopēnija	84,5	45,2	
		Anēmija	92,8	17,3	
		Trombocitopēnija	53,5	4,9	
	Bieži	Febrila neitropēnija	6,7	6,7	
Imūnās sistēmas traucējumi	Bieži	Paaugstināta jutība	1,3	0,2	
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk	Antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindroms (SIADH) <sup>a</sup>	0,4	0,4	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Hiponatriēmija	39,8	11,7	
		Ēstgribas samazināšanās	34,2	2,7	
	Bieži	Dehidratācija	4,4	2,0	
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs	5,1	0,2	
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Perifēra sensora neiropātija	11,3	0,9	
		Bieži	Ģībonis	1,1	1,1
			Galvassāpes	6,2	0,7
			Reiboni	5,3	0,4
			Neiralģijas	4,4	0,4
			Garšas izmaiņas	3,3	0
			Neiropātija	1,3	0
	Retāk	Perifērā motora neiropātija	0,4	0	
	Reti	Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms <sup>a</sup>	0,03 <sup>b</sup>	0,03 <sup>b</sup>	

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība	Sliktākā NCI pakāpe pacientam (%)	
			Visas pakāpes	3.-4. pakāpe
<b>Acu bojājumi</b>	Retāk	Redzes traucējumi	0,4	0
<b>Ausu un labirinta bojājumi</b>	Bieži	Ausu sāpes	1,1	0
	Retāk	Vertigo	0,9	0,4
		Troksnis ausīs	0,9	0
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>	Bieži	Tahikardija	1,8	0,2
	Retāk	Miokarda išēmija	0,7	0,7
		Miokarda infarkts	0,2	0,2
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>	Bieži	Hipertensija	3,1	1,6
		Vēnu tromboze	3,6	0,4
		Flebīts	2,4	0
		Hipotensija	1,1	0,2
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidienes slimības</b>	Bieži	Aizdusa	4,2	0,4
		Klepus	2,2	0
	Retāk	Akūts respiratorā distresa sindroms	0,2	0,2
		Rikles un balsenes sāpes	0,9	0
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>	Ļoti bieži	Aizcietējumi	54,9	15,1
		Sāpes vēderā	21,6	4,7
		Vemšana	27,3	2,9
		Slikta dūša	40,9	2,9
		Stomatīts	27,1	2,7
		Caureja	12,9	0,9
	Bieži	Ileuss	2,7	2,2
		Apgrūtināta rīšana	2,0	0,4
		Vaigu bojājumi	4,0	0,2
		Dispepsija	5,1	0,2
	Retāk	Sāpes rijot	0,4	0,2
		Kuņģa darbības traucējumi	0,8	0
		Ezofagīts	0,4	0,2
		Smaganu bojājumi	0,7	0
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>	Ļoti bieži	Alopēcija	28,9	NA
	Bieži	Izsitumi	1,8	0
		Nātrene	1,1	0
		Nieze	1,1	0
		Pastiprināta svīšana	1,1	0
	Retāk	Sausa āda	0,9	0
		Eritēma	0,4	0
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>	Ļoti bieži	Muskuļu sāpes	16,7	3,1
	Bieži	Muskuļu vājums	1,8	0,7
		Locītavu sāpes	7,1	0,4
		Muguras sāpes	4,9	0,4
		Žokļu sāpes	5,6	0
		Ekstremitāšu sāpes	2,4	0
		Kaulu sāpes	2,9	0
		Muskuļu un kaulu sāpes	2,7	0,2
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	Retāk	Nieru mazspēja	0,2	0,2

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Blakusparādība	Sliktākā NCI pakāpe pacientam (%)	
			Visas pakāpes	3.-4. pakāpe
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Astēnija/nogurums	55,3	15,8
		Reakcijas injekcijas vietā	26,4	0,4
		Drudzis	11,7	0,4
	Bieži	Sāpes krūšu kurvī	4,7	0,9
		Drebuļi	2,2	0,2
		Sāpes	3,1	0,2
		Tūska	1,1	0
Retāk	Ekstravazācija	0,7	0	
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Svara samazināšanās	24,0	0,4
	Retāk	Paaugstināts transamināžu līmenis	0,4	0
		Svara palielināšanās	0,2	0

<sup>a</sup> pēcreģistrācijas periodā novērotās blakusparādības.

<sup>b</sup> biežums aprēķināts pamatojoties uz klīniskā pētījuma, kas ietvēra citas, nevis urotēliālās pārejas šūnu karcinomas (*transitional cell carcinoma of the urothelial tract, TCCU*) datiem.

#### Blakusparādības visu indikāciju gadījumā

Turpmāk aprakstītas potenciāli smagas un nevēlamas *vinca* alkaloidu grupai raksturīgas blakusparādības, kas var rasties pacientiem ar urīnceļu pārejas epitēlija vēzi un pacientiem ar citu slimību.

#### *Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi*

3./4. pakāpes neitropēnija tika novērota 43,8% pacientu. Smaga anēmija un trombocitopēnija tika novērotas retāk (attiecīgi 8,8% un 3,1%). Febrila neitropēnija, kas tiek definēta kā ANC < 1 000/mm<sup>3</sup> un nezināmas izcelsmes drudzis ≥ 38,5°C bez klīniski vai mikrobioloģiski pierādītas infekcijas (NCI CTC versija 2.0) tika novērota 5,2% pacientu. Infekcija ar 3./4. pakāpes neitropēnijas tika novērota 2,8% pacientu.

Kopumā 8 pacienti (0,6% ārstētās populācijas) nomira no infekcijas kā komplikācijas neitropēnijas laikā.

#### *Kuņģa-zarnu trakta traucējumi*

Aizcietējumi ir *vinca* alkaloidu klases ietekme: 11,8% pacientu bija smagi aizcietējumi ārstēšanas ar vinflunīnu laikā. 3./4. pakāpes ileusu novēroja 1,9% pacientu, un tas bija atgriezenisks, to ārstējot. Aizcietējumus novērš ar noteikta veida medicīnisko aprūpi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Nervu sistēmas traucējumi*

Sensora perifērā neiropātija ir *vinca* alkaloidu klases iedarbība. 3. pakāpe tika novērota 0,6% pacientu. Tās visas pētījuma laikā izzuda.

Ziņots par retiem mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroma gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Sirds funkcijas traucējumi*

Ietekme uz sirdi ir zināma *vinca* alkaloidu klases iedarbība. Miokarda infarkts vai išēmija tika novēroti 0,5% pacientu, un lielākajai daļai bija jau iepriekš esoša sirds slimība vai riska faktori. Viens pacients nomira pēc miokarda infarkta un vēl viens – pēc elpošanas un sirdsdarbības apstāšanās. Pēc ārstēšanas ar vinflunīnu dažos gadījumos novērota QT intervāla pagarināšanās.

#### *Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības*

Aizdusa radās 3,2% pacientu, bet tā reti bija smaga (3./4. pakāpe: 1,2%).

Par bronhu spazmām ziņots vienam pacientam, kas ārstēts ar vinflunīnu citas indikācijas dēļ.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Galvenā toksiskā vinflunīna pārdozēšanas iedarbība ir kaulu smadzeņu nomākšana ar smagas infekcijas risku.

Antidoti vinflunīna pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāuzturas specializētā nodaļā, un rūpīgi jāvēro viņa/viņas organisma stāvokļa vispārējie rādītāji. Jāveic arī citi nepieciešamie pasākumi, piemēram, asins pārliešanas, antibiotiku un augšanas faktoru ievadīšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, *vinca* alkaloīdi un analogi. ATĶ kods: L01CA05

#### Darbības mehānisms

Vinflunīns piesaistās pie tubulīna vai netālu no *vinca* piesaistīšanas vietām, nomācot tā polimerizāciju mikrotubuļos, kas izraisa griešanās nomākšanu, mikrotubuļu kustību traucējumus un mitozes fāzē apstādināto šūnu nāvi apoptozes ceļā. *In vivo* vinflunīnam ir nozīmīga plaša spektra pretaudzēju aktivitāte pret dažādiem cilvēka ksenotransplantātiem pelēm gan dzīvildzes pagarināšanā, gan audzēja augšanas nomākšanā.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Viens III fāzes un divi II fāzes pētījumi atbalsta Javlor lietošanu primāra vai metastātiska urīnceļu pārejas epitēlija šūnu vēža ārstēšanā kā otras rindas līdzekli pēc neveiksmīgas iepriekšējās ārstēšanas ar platīnu saturošiem līdzekļiem.

Divos daudzcentru, atklātos, kontrolētos II fāzes klīniskajos pētījumos kopumā 202 pacientu tika ārstēti ar vinflunīnu.

Daudzcentru, atklātā, kontrolētā III fāzes klīniskajā pētījumā tika randomizēti 253 pacienti ārstēšanai ar vinflunīnu + LAA (labākā atbalstošā aprūpe) un 117 pacienti tika randomizēti LAA grupā. Mediānā kopējā dzīvildze bija 6,9 mēneši (vinflunīns+LAA), salīdzinot ar 4,6 mēnešiem (LAA), bet starpība nerasniedza statistiski nozīmīgu līmeni; riska attiecība 0,88 (95% ticamības intervāls (TI) 0,69, 1,12). Taču statistiski nozīmīgu iedarbību novēroja, vērtējot dzīvildzi bez slimības progresēšanas. Mediānā dzīvildze bez slimības progresēšanas bija 3,0 mēneši (vinflunīns + LAA) salīdzinājumā ar 1,5 mēnešiem (LAA) ( $p=0,0012$ ).

Turklāt iepriekš noteikta daudzfaktoru analīze, ko veica ārstēšanai paredzētajā populācijā (ITT) liecināja, ka vinflunīnam ir statiski ticama ārstēšanas ietekme ( $p=0,036$ ) uz kopējo dzīvildzi, ja tiek ņemti vērā prognostiskie faktori (PS, orgānu iesaistīšanās, sārmainā fosfatāze, hemoglobīns, iegurņa apstarošana); riska attiecība 0,77 (95% TI 0,61, 0,98). Statistiski nozīmīga atšķirība kopējā dzīvildzē ( $p=0,040$ ) bija vērojama arī terapijai piemērotajā populācijai (kas sākotnēji izslēdza 13 pacientus ar klīniski nozīmīgiem protokola pārkāpumiem, kuri nebija piemēroti terapijai); riska attiecība 0,78 (95% TI 0,61, 0,99). Tā ir uzskatāma par efektivitātes analīzei visatbilstošāko populāciju, jo tā visprecīzāk atspoguļo terapijai piemēroto populāciju.

Efektivitāte tika novērota gan pacientiem, kuri iepriekš lietoja cisplatīnu, gan tiem, kas to iepriekš nelietoja.

Terapijai piemērotās populācijas apakšgrupas analīzē pēc iepriekš lietota cisplatīna, salīdzinot ar LAA ietekmi uz kopējo dzīvildzi (OS) konstatēja riska attiecību (RA) (95% TI) = [0,64 (0,40 – 1,03); p=0,0821], iepriekš nelietojot cisplatīnu, un RA (95% TI) = [0,80 (0,60 – 1,06); p=0,1263], iepriekš lietojot cisplatīnu. Pielāgojot prognostiskos faktorus, kopējās dzīvildzes (OS) analīzē pacientu apakšgrupās, kurās iepriekš nelietoja un lietoja cisplatīnu, konstatēja attiecīgi RA (95% TI) = [0,53 (0,32 – 0,88); p=0,0143] un RA (95% TI) = [0,70 (0,53 – 0,94); p=0,0174].

Apakšgrupas analīzē par iepriekš lietotu cisplatīnu, salīdzinot ar LAA, izvērtējot dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS), rezultāti bija sekojoši: RA (95% TI) = [0,55 (0,34 – 0,89); p=0,0129] – iepriekš nelietojot cisplatīnu, un RA (95% TI) = [0,64 (0,48 – 0,85); p=0,0040] – iepriekš cisplatīnu lietojot. Pielāgojot prognostiskos faktorus, PFS analīzē pacientu apakšgrupās, kurās iepriekš nelietoja un lietoja cisplatīnu bija attiecīgi RA (95% TI) = [0,51 (0,31 – 0,86); p=0,0111] un RA (95% TI) = [0,63 (0,48 – 0,84); p=0,0016].

### Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Javlor visās pediatrikās populācijas apakšgrupās urīnvada un urīnpūšļa karcinomas un krūts dziedzeru vēža ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Onkoloģiskiem pacientiem vinflunīna farmakokinētika ir lineāra ievadāmo devu diapazonā (no 30 mg/m<sup>2</sup> līdz 400 mg/m<sup>2</sup>).

Vinflunīna koncentrācija (AUC) asinīs būtiski korelē ar leukopēnijas, neutropēnijas un noguruma smaguma pakāpi.

### Izkliede

Vinflunīns vidēji spēcīgi piesaistās pie cilvēka plazmas olbaltumvielām (67,2±1,1%) ar attiecību starp plazmas un kopējo asiņu koncentrāciju 0,80±0,12. Saistīšanās ar olbaltumvielām galvenokārt ietver augsta blīvuma lipoproteīnus un seruma albumīnu, un pacientiem novērotajā vinflunīna devu diapazonā nav piesātinoša. Piesaistīšanās pie alfa-1 skābajiem glikoproteīniem un trombocītiem ir nenozīmīga (< 5%).

Terminālais izkļedes tilpums ir liels, 2422±676 litru (apmēram 35 l/kg), kas liecina par plašu izplatību audos.

### Biotransformācija

Visus zināmos metabolītus veido citohroma CYP3A4 izoenzīms, izņemot 4-O-deacetilvinflunīnu (DVFL), vienīgo aktīvo metabolītu un galveno metabolītu asinīs, ko veido dažādas esterāzes.

### Eliminācija

Vinflunīns tiek eliminēts pēc multieksponeciālas koncentrācijas samazināšanās ar terminālo eliminācijas pusperiodu ( $t_{1/2}$ ) tuvu pie 40 h. DVFL tiek veidots lēni un izvadīts vēl lēnāk nekā vinflunīns ( $t_{1/2}$  ir apmēram 120 h).

Vinflunīna un tā metabolītu izvadīšana notiek ar fecēm (2/3) un urīnu (1/3).

372 pacientu populācijas farmakokinētikas analīze (656 farmakokinētiskie profili) liecināja, ka kopējais asins klīrenss bija 40 l/h ar nelielu atšķirību starp indivīdiem un viena indivīda ietvaros (attiecīgi 25% un 8%, kas izteikts kā variācijas koeficients).

### Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

#### *Aknu darbības traucējumi*

25 pacientiem ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem netika novērotas vinflunīna un DVFL farmakokinētikas izmaiņas, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu funkciju. To turpmāk apstiprināja populācijas farmakokinētikas analīze (nav saistības starp vinflunīna klīrensu un aknu darbības traucējumu bioloģiskajiem marķieriem). Tomēr pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicams devu pielāgot (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Nieru darbības traucējumi

I fāzes farmakokinētikas pētījums veikts 2 pacientu grupās ar nieru darbības traucējumiem, kuri tika iedalīti saskaņā ar aprēķinātajām kreatinīna klīrensa (CrCl) vērtībām: 1. grupa (n=13 pacienti) - vidēji smagi nieru darbības traucējumi ( $40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ ) un 2. grupa (n=20 pacienti) - smagi nieru darbības traucējumi ( $20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$ ). Šī pētījuma farmakokinētiskie rezultāti liecināja par vinflunīna klīrensa mazināšanos, ja samazinās CrCl klīrenss. To turpmāk apstiprināja arī populācijas farmakokinētikas analīze (56 pacienti ar CrCl no  $20 \text{ ml/min}$  līdz  $60 \text{ ml/min}$ ), kas liecina, ka vinflunīna klīrensu ietekmē kreatinīna klīrensa vērtības (Kokrofta un Golta formula). Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ir ieteicama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Gados vecāki pacienti ( $\geq 75$ gadi)

I fāzes vinflunīna farmakokinētikas pētījums veikts gados vecākiem pacientiem (n=46). Vinflunīna devas tika šādi pielāgotas atbilstoši 3 vecuma grupām:

Vecums (gados)	Pacientu skaits	Vinflunīns ( $\text{mg/m}^2$ )
[ 70 – 75 [	17	320
[ 75 – 80 [	15	280
$\geq 80$	14	250

Vinflunīna klīrenss nozīmīgi samazinājās pacientiem, kuru vecums  $\geq 80$  gadiem, salīdzinājumā ar gados jaunāku pacientu ( $< 70$  gadi) kontroles grupu.

Vinflunīna farmakokinētika nemainījās pacientiem vecumā no  $70 \leq$  gadiem līdz  $< 75$  gadiem un no  $75 \leq$  gadiem  $< 80$  gadiem.

Pamatojoties uz FK un drošuma datiem, devas samazināšana ir ieteicama gados vecāko pacientu grupās:  $75 \leq$  g.,  $< 80$  g. un  $\geq 80$  g.

Tālākiem cikliem deva ir jāpielāgo toksicitāšu gadījumos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Citi

Saskaņā ar populācijas farmakokinētisko analīzi, ne dzimums, ne vispārējā stāvokļa dati (ECOG punktu skaits) neietekmēja vinflunīna klīrensu, kas ir tieši proporcionāls ķermeņa virsmai.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vinflunīna izplatības žurkām pētīšana ar radioloģiskās diagnostikas metodēm liecināja, ka savienojuma līmenis plaušās, nierēs, aknās, siekalu un endokrīnajos dziedzeros, kuņģa un zarnu traktā paaugstinās ātrāk nekā asinīs.

Preklīniskie dati atklāja vidēji smagu līdz smagu neitropēniju un vieglu anēmiju visām pārbaudītajām sugām, ieskaitot aknu toksicitāti suņiem un žurkām (ko raksturo no devas atkarīga aknu transamināžu paaugstināšanās un aknu nekroze/hepatocelulāri bojājumi, lietojot lielas devas). Šī toksiskā iedarbība ir saistīta ar devu un ir pilnībā vai daļēji atgriezeniska pēc viena mēneša atveseļošanās perioda.

Vinflunīns neizraisīja perifēru neiropātiju dzīvniekiem.

Vinflunīns ir klastogēns (rada hromosomu pārrāvumus) *in vivo* mikro kodolu testos žurkām, kā arī mutagēns un klastogēns peles limfomas testu sistēmās (bez metabolas aktivēšanas).

Vinflunīna kancerogēnais potenciāls nav pētīts.

Reproduktīvajos pētījumos vinflunīns izraisīja embrija letalitāti un bija teratogēns žurkām. Pre un postnatālos pētījumos žurkām vinflunīns izraisīja dzemdes un maksts malformācijas divām mātītēm, un nelabvēlīgi ietekmēja pārošanos un/vai olšūnas implantāciju, kā arī ievērojami samazināja grūtniecību skaitu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

3 gadi.

Atšķaidīts šķīdums

Atšķaidītām zālēm ir pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte:

- līdz 6 dienām polietilēna vai polivinilhlorīda infūziju maisā ledusskapī (2°C – 8°C) vai līdz pat 24 stundām 25°C, sargājot no gaismas;
- līdz 1 stundai polietilēna vai polivinilhlorīda infūzijas komplektā 25°C temperatūrā, ja pakļauts gaismas iedarbībai.

No mikrobioloģiskā viedokļa, sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties pēc atšķaidīšanas. Ja to nelieto nekavējoties, par sagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs, un parasti tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C – 8°C, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un aseptiskos apstākļos.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Caurspīdīgi I tipa flakoni, kas noslēgti ar pelēku butilgumijas vai melnu hlorbutilgumijas aizbāzni, kas pārklāts ar aptverošu alumīnija aizbāzni. Katrs flakons satur 2 ml (50 mg vinflunīna), 4 ml (100 mg vinflunīna) vai 10 ml (250 mg vinflunīna) koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai.

Iepakojumā pa vienam un 10 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai**

Vispārēji sagatavošanas un ievadīšanas piesardzības pasākumi

Vinflunīns ir citotoksisks pretvēža preparāts un, tāpat kā citu iespējami toksisku savienojumu gadījumā, lietojot Javlor jāievēro piesardzība. Jāņem vērā pretvēža zāļu pareizas sagatavošanas un iznīcināšanas procedūras. Visās pārvietošanas procedūrās stingri jāievēro aseptika, vēlams izmantot vertikālas lamināras plūsmas drošības skapi. Javlor šķīdums infūzijām jāgatavo un jāievada tikai personālam, kas ir apmācīts citotoksisko vielu lietošanā. Darbinieces, kuras ir stāvoklī, nedrīkst rīkoties ar Javlor. Ieteicams lietot cimdus, aizsargbrilles un aizsargapģērbu.

Ja šķīdums saskaras ar ādu, to nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tas saskaras ar gļotādām, tās rūpīgi jāskalo ar ūdeni.

### Koncentrāta atšķaidīšana

Javlor (koncentrāta) tilpums saskaņā ar aprēķināto vinflunīna devu jā sajauc ar 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijas maisā. Var lietot arī glikozes 50 mg/ml (5%) infūzijas šķīdumu. Atšķaidītais šķīdums līdz tā ievadīšanai ir jā sargā no gaismas (skatīt 6.3. apakšpunktu).

### Lietošanas veids

TIKAI intravenozai lietošanai.

Javlor paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Pēc Javlor koncentrāta atšķaidīšanas šķīdums infūzijām tiek ievadīts šādi:

- jā nodrošina venoza pieeja 500 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūziju maisa vai glikozes 50 mg/ml (5%) šķīduma infūziju maisa satura ievadīšanai lielā vēnā, ieteicams augšējā apakšdelma daļā, vai centrālā venozā pieejā; jā izvairās no plaukstu virspuses vēnu un tuvu locītavām esošo vēnu izmantošanas;
- intravenozā infūzija jā sāk ar pusi no 500 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) infūziju šķīduma vai glikozes 50 mg/ml (5%) infūzijas šķīduma, t.i., 250 ml ievadīšanas brīvā plūsmā vēnā.
- Javlor šķīdums infūzijām jā pievieno blakusinjekciju pieslēgvietā tuvāk 500 ml maisam, lai tā lāk atšķaidītu Javlor ievadīšanas laikā;
- Javlor šķīdums infūzijām jā ievada 20 minūšu laikā;
- infūzijas laikā regulāri jā novērtē caurejamība un jā veic ekstravazācijas profilakse;
- pēc infūzijas pabeigšanas, atlikušos 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai glikozes 50 mg/ml (5%) infūzijas šķīduma no infūzijas maisa jā ievada ar plūsmas ātrumu 300 ml/h. Lai izskalotu vēnu pēc Javlor šķīduma infūzijām ievadīšanas, vienmēr ir jā ievada vai nu tāds pats daudzums nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai glikozes 50 mg/ml (5%) infūziju šķīduma.

### Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jā iznīcina atbilstoši vietējām prasībām citotoksiskām zālēm.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/09/550/001-012

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2009. gada. 21. septembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 16. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu/>.



## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi nosaukums un adrese:

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā;

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Javlor 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
vinflunine

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 ml koncentrāta satur 25 mg vinflunīna (ditartrāta veidā).

Viens 2 ml flakons satur 50 mg vinflunīna (ditartrāta veidā)

Viens 4 ml flakons satur 100 mg vinflunīna (ditartrāta veidā)

Viens 10 ml flakons satur 250 mg vinflunīna (ditartrāta veidā)

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Ūdens injekcijām kā palīgviela.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Viens 2 ml flakons

Desmit 2 ml flakoni

Viens 4 ml flakons

Desmit 4 ml flakoni

Viens 10 ml flakons

Desmit 10 ml flakoni

50 mg /2 ml

100 mg /4 ml

250 mg /10 ml

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

TIKAI intravenozai ievadīšanai, pēc atšķaidīšanas

Izraisa nāvi, ja tiek ievadīts citādā veidā

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

## 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks – rīkojoties jāievēro piesardzība

## 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:  
atšķaidīta šķīduma uzglabāšanas laiku skatīt lietošanas instrukcijā.

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabājiet ledusskapī.



Uzglabājiet oriģinālajā iepakojumā, lai sargātu no gaismas

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Francija

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/09/550/001 (kastei ar vienu 2 ml flakonu ar pelēku aizbāzni)  
EU/1/09/550/002 (kastei ar desmit 2 ml flakoniem ar pelēkiem aizbāžņiem)  
EU/1/09/550/003 (kastei ar vienu 4 ml flakonu ar pelēku aizbāzni)  
EU/1/09/550/004 (kastei ar desmit 4 ml flakoniem ar pelēkiem aizbāžņiem)  
EU/1/09/550/005 (kastei ar vienu 10 ml flakonu ar pelēku aizbāzni)  
EU/1/09/550/006 (kastei ar desmit 10 ml flakoniem ar pelēkiem aizbāžņiem)  
EU/1/09/550/007 (kastei ar vienu 2 ml flakonu ar melnu aizbāzni)  
EU/1/09/550/008 (kastei ar desmit 2 ml flakoniem ar melniem aizbāžņiem)  
EU/1/09/550/009 (kastei ar vienu 4 ml flakonu ar melnu aizbāzni)  
EU/1/09/550/010 (kastei ar desmit 4 ml flakoniem ar melniem aizbāžņiem)  
EU/1/09/550/011 (kastei ar vienu 10 ml flakonu ar melnu aizbāzni)  
EU/1/09/550/012 (kastei ar desmit 10 ml flakoniem ar melniem aizbāžņiem)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija:

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC: {numurs}

SN: {numurs}

NN: {numurs}

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Javlor 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai  
Vinflunine  
TIKAI intravenozai ievadīšanai pēc atšķaidīšanas

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Skatīt lietošanas instrukciju

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz:

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

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

**6. CITA**



## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Javlor 25 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Vinflunine

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju. Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Javlor un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Javlor lietošanas
3. Kā lietot Javlor.
4. Iespējamās blakusparādības.
5. Kā uzglabāt Javlor.
6. Iepakojuma saturs un cita informācija.

#### **1. Kas ir Javlor un kādam nolūkam tās lieto**

Javlor sastāvā ir aktīvā viela – vinflunīns, kas pieder pretvēža zāļu grupai, ko sauc par kapmirtes alkaloīdiem. Šīs zāles ietekmē vēža šūnu augšanu, pārtraucot šūnu dalīšanos, izraisot šūnu nāvi (citotoksicitāte).

Javlor lieto, lai ārstētu progresējošu vai metastatisku urīnpūšļa un urīnizvadsistēmas vēzi, ja iepriekšējā ārstēšana ar platīnu saturošām zālēm ir bijusi neveiksmīga.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Javlor lietošanas**

**Nelietojiet Javlor šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret aktīvo vielu (vinflunīnu) vai kādu citu no kapmirtes alkaloīdiem (vinblastīnu, vinkristīnu, vindezīnu, vinorelbīnu);
- ja Jums ir bijusi infekcija (pēdējo divu nedēļu laikā) vai šobrīd ir smaga infekcija;
- ja Jums ir pārāk zems balto asins šūnu un/vai asins plātnišu līmenis;
- ja Jūs barojat zīdaiņi ar krūti.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pastāstiet ārstam:

- ja Jums ir aknu, nieru vai sirdsdarbības traucējumi;
- ja Jums rodas neiroloģiski simptomi, kas var būt mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroma pazīme: smadzeņu tūska ar parasti pārejošu ietekmi, piemēram, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas, kas var izraisīt apjukumu un komu, krampji, redzes izmaiņas, augsts asinsspiediens, nelabums un vemšana, jo Jums var būt jāpārtrauc šo zāļu lietošana;
- ja Jums rodas hiponatriēmijas (pazemināts nātrija līmenis asinīs) simptomi vai “neatbilstoša antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms”, piemēram, galvassāpes, nogurums, lēkmes vai koma. Terapijas ar Javlor laikā ir ieteicams regulāri pārbaudīt nātrija līmeni serumā.
- ja Jūs lietojat citas zāles, kas minētas turpmāk punktā „Citas zāles un Javlor”;

- ja Jums ir aizcietējums vai Jūs ārstē ar pretsāpju līdzekļiem (opioīdiem), vai Jums ir vēzis vēdera dobumā, vai iepriekš veikta vēdera dobuma operācija. Visbiežāk novērotā Javlor blakusparādība ir aizcietējums. Lai nepieļautu aizcietējuma rašanos, Jums var nozīmēt caurejas līdzekļus;
- ja Jūs vēlaties bērnu (skatīt svarīgus ieteikumus vīriešiem un sievietēm tālāk punktā “Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte”).

Pirms ārstēšanas un tās laikā Jūsu asins šūnu līmenis tiks regulāri pārbaudīts, jo ļoti bieži sastopama Javlor blakusparādība ir mazs asins šūnu skaits.

Intratekāla Javlor ievadīšana var būt letāla. Javlor nedrīkst ievadīt intratekāli (mugurkaula kanālā).

### **Bērni un pusaudži**

Javlor nav paredzēts lietošanai bērniem un pusaudžiem.

### **Citas zāles un Javlor**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot.

Īpaši Jums jāpastāsta ārstam, ja lietojat zāles, kas satur kādu no šīm aktīvajām vielām:

- ketokonazolu un itrakonazolu, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai,
- opioīdus, ko lieto sāpju mazināšanai,
- rītonavīru, ko lieto HIV infekcijas ārstēšanai,
- doksorubicīnu, pegilētu liposomālu doksorubicīnu, paklitakselu un docetakselu, ko lieto dažu vēža veidu ārstēšanai,
- rifampicīnu, ko lieto tuberkulozes vai meningīta ārstēšanai,
- hypericum perforatum (asinszāli) saturošus ārstniecības augu preparātus, ko lieto vieglas līdz vidēji smagas depresijas ārstēšanai.

Vai arī, ja lietojat zāles, par kurām ir zināms, ka tās izraisa izmaiņas elektrokardiogrammā (EKG), īpaši zāles, kas izraisa QT intervāla pagarināšanos.

### **Javlor kopā ar uzturu un dzērienu**

Jums jāpastāsta ārstam, ja lietojat greipfrūtu sulu, jo tā var pastiprināt Javlor iedarbību.

Jums ir arī jādzēris ūdens un jāēd produkti ar augstu šķiedrvielu saturu.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja esat sieviete vai vīrietis ar reproduktīvo potenciālu, Jums ārstēšanās laikā un četrus mēnešus, ja esat vīrietis, vai septiņus mēnešus, ja esat sieviete, pēc pēdējās Javlor devas jālieto piemērota un efektīva kontracepcijas metode.

#### *Grūtniecība*

Jūs nedrīkstat lietot Javlor, ja esat grūtniece, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja ārstēšanas laikā Jums iestājas grūtniecība, Jūs ir jāinformē par risku nedzimušajam bērnam un rūpīgi jānovēro.

#### *Barošana ar krūti*

Ārstēšanas ar Javlor laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti.

#### *Fertilitāte*

Ja Jūs vēlaties kļūt par bērna tēvu, konsultējieties ar savu ārstu. Pirms terapijas uzsākšanas Jūs varat konsultēties par spermas saglabāšanas iespējām, jo sakarā ar vinflunīna terapiju ir iespējama neatgriezeniska neauglība.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Javlor var izraisīt blakusparādības, piemēram, nogurumu un reiboni. Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, ja Jums rodas blakusparādības, kas ietekmē Jūsu koncentrēšanās un reakcijas spēju.

### **3. Kā lietot Javlor**

#### **Deva**

Ieteicamā deva pieaugušiem pacientiem ir 320 mg/m<sup>2</sup> ķermeņa virsmas laukuma (to aprēķina ārsts, ņemot vērā Jūsu ķermeņa masu un augumu). Ārstēšana tiks atkārtota ik pēc trīs nedēļām.

Pacientiem vecumā līdz 75 gadiem devas pielāgošana saistībā ar vecumu nav nepieciešama. Jūsu ārsts pielāgos devu, ja esat 75 gadus vecs vai vecāks.

Jūsu ārsts pielāgos arī Javlor sākuma devu, vadoties pēc fiziskā stāvokļa un noteiktām situācijām:

- ja Jums ir bijusi iepriekšēja iegurņa apstarošana;
- ja Jums ir vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir aknu darbības traucējumi.

Ārstēšanas laikā ārsts var samazināt Javlor devu, atlikt vai pārtraukt ārstēšanu, ja Jums rodas konkrētas blakusparādības.

#### **Kā Javlor tiek ievadīts**

Javlor DRĪKST IEVADĪT TIKAI intravenozi.

Javlor Jums ievadīs veselības aprūpes personāls (kvalificēts vēža ārstēšanā specializētās veselības aprūpes iestādēs) intravenozas infūzijas (pilienuinfūzijas) veidā 20 minūšu laikā.

Javlor ir koncentrāts, kas pirms lietošanas jāatšķaida.

#### **Ja Jums ir ievadīts Javlor vairāk nekā noteikts**

Šīs zāles Jums ievadīs ārsts vai medmāsa. Ja esat saņēmis pārāk lielu devu (pārdozēšana), ārsts pārbaudīs, vai nerodas blakusparādības.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Javlor**

Ir ļoti svarīgi neizlaist šo zāļu devu. Ja izlaižat kādu vizīti, **nekavējoties sazinieties ar ārstu**, lai pārplānotu vizīti.

#### **Ja pārtraucat lietot Javlor**

Jūsu ārsts izlems, kad Jums pārtraukt ārstēšanu. Ja vēlaties priekšlaicīgi pārtraukt ārstēšanu, Jums ar ārstu jāapspriež citas Jums pieejamās ārstēšanas iespējas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties paziņojiet savam ārstam**, ja ārstēšanas ar Javlor laikā Jums rodas kāda no tālāk minētajām smagām blakusparādībām:

- drudzis un/vai drebuļi, kas varētu būt infekcijas pazīmes;
- sāpes krūtīs, kas varētu būt sirdslēkmes pazīmes;
- aizcietējumi, kas nepadodas ārstēšanai ar caurejas līdzekļiem;
- neiroloģiskie simptomi, kas var būt mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroma pazīmes: smadzeņu tūska ar parasti pārejošu ietekmi, piemēram, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas, kas var izraisīt apjukumu un komu, krampji, redzes izmaiņas, augsts asinsspiediens, nelabums un vemšana (skatīt “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā” 2. punktā).

## Citas blakusparādības var būt šādas.

### Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana;
- aizcietējumi, caureja;
- mutes dobuma gļotādas iekaisums (stomatīts);
- nogurums (astēnija), muskuļu sāpes (miālģija);
- nejūt pieskārienu nerva ievainojuma dēļ (perifēra sensora neiropātija);
- svara samazināšanās, ēstgribas samazināšanās;
- matu izkrišana (alopēcija);
- reakcijas injekcijas vietā (sāpes, apsarkums, pietūkums);
- drudzis;
- balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un/vai trombocītu skaita samazināšanās (konstatē asins analīzēs);
- pazemināts nātrija līmenis asinīs (hiponatriēmija), ko konstatē asins analīzēs.

### Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcija (neitropēniska infekcija, febrila neitropēnija, infekcijas (vīrusu, baktēriju, sēnīšu)) ar tādiem simptomiem kā augsts drudzis un vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās;
- drebuļi, pastiprināta svīšana (hiperhidroze), sāpes;
- alerģija (paaugstināta jutība), dehidratācija, galvassāpes, izsitumi uz ādas, nieze, nātrene;
- zarnu muskuļu kustību zudums (ileuss), gremošanas traucējumi (dispepsija), apgrūtināta rīšana (disfāģija), vaigu traucējumi (sāpes mutes dobumā, mēles un zobu sāpes), garšas pārmaiņas;
- muskuļu vājums, sāpes žokļos, ekstremitāšu sāpes, muguras sāpes, sāpes locītavās, muskuļu sāpes, kaulu sāpes, ausu sāpes;
- reibonis, bezmiegs, īslaicīgs samaņas zudums (ģībonis);
- ķermeņa kustību traucējumi nerva ievainojuma dēļ (neiropātija) un nervu sāpes (neiralģija);
- ātra sirdsdarbība (tahikardija), paaugstināts asinsspiediens, pazemināts asinsspiediens;
- apgrūtināta elpošana (dispnoja), klepus, sāpes krūtīs;
- roku, plaukstu, pēdu, potīšu, kāju vai citu ķermeņa daļu pietūkums (edēma);
- vēnu iekaisums (flebīts) un asins recekļu veidošanās asinsvados (vēnu tromboze).

### Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asins infekcija ar zemu balto asins šūnu skaitu (neitropēniska sepse)
- redzes traucējumi;
- sausa āda, ādas apsārtums (eritēma);
- nerva bojājums, kas rada muskuļu saraušanās traucējumus (perifēra motora neiropātija);
- vada, kas noved līdz kuņģim, iekaisums (ezofagīts), sāpes rijot (odinofāģija), sāpes rīklē (farolaringeālās sāpes), gļotādu traucējumi;
- svara palielināšanās;
- urinēšanas traucējumi, kas var būt par pazīmi tam, ka nieres nedarbojas pareizi (nieru mazspēja);
- zvanīšana un dzinkstēšana ausīs (tinnitus);
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (transamināzes) konstatē asins analīzēs;
- neatbilstoša antidiurētiskā hormona sekrēcijas sindroms, ko izraisa pazemināts nātrija līmenis asinīs;
- audzēja izraisītas sāpes;
- griešanās sajūta (reibonis);
- sirdstrieķa (miokard infarkts), samazināta asins padeve (miokarda išēmija);
- apgrūtināta elpošana, kas var būt tāda stāvokļa pazīme, kas zināms kā akūts respiratorā distresa sindroms un kas var būt smags un dzīvību apdraudošs;
- ekstravazācija (ja zāles, kuras parasti ievada vēnā, noplūst vai nejauši tiek ievadītas audos ap vēnu, kur zāles var radīt nopietnu bojājumu).

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

### **5. Ka uzglabāt Javlor**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma pēc Der. līdz un kastītes pēc Derīgs līdz.

Ļoti maz ticams, ka Jums lūgs šīs zāles uzglabāt pašam/-ai.

Uzglabāšanas nosacījumi ir sīkāk aprakstīti sadaļā, kas ir paredzēta medicīnas un veselības aprūpes profesionāļiem.

#### *Neatvērti flakoni*

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

#### *Atšķaidīts šķīdums*

Atšķaidīts šķīdums ir jāizlieto uzreiz.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

### **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

#### **Ko Javlor satur**

- Aktīvā viela ir vinflunīns. Katrs ml koncentrāta satur 25 mg vinflunīna (ditartrāta veidā).  
Viens 2 ml flakons satur 50 mg vinflunīna (ditartrāta veidā).  
Viens 4 ml flakons satur 100 mg vinflunīna (ditartrāta veidā).  
Viens 10 ml flakons satur 250 mg vinflunīna (ditartrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir ūdens injekcijām.

#### **Javlor ārējais izskats un iepakojums**

Javlor ir dzidrs, bezkrāsains vai bāli dzeltens šķīdums. To piegādā caurspīdīgos stikla flakonos pa 2 ml, 4 ml un 10 ml koncentrāta, kas noslēgti ar gumijas aizbāzni. Iepakojumā pa 1 vai 10 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Laval  
Francija

## Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

## Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

<-----  
Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem.

## LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

### Vispārēji sagatavošanas un ievadīšanas piesardzības pasākumi

Vinflunīns ir citotoksisks pretvēža preparāts un, tāpat kā ar citu iespējami toksisku savienojumu gadījumā, lietojot Javlor, jāievēro piesardzība. Jāņem vērā pretvēža zāļu pareizas sagatavošanas un iznīcināšanas procedūras. Visās pārvietošanas procedūrās stingri jāievēro aseptika, vēlams izmantot vertikālas laminārās plūsmas drošības skapi. Javlor jāgatavo un jāievada tikai personālam, kas ir apmācīts citotoksisko vielu lietošanā. Darbinieces, kuras ir grūtnieces, nedrīkst rīkoties ar Javlor. Javlor paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Ieteicams lietot cimdus, aizsargbrilles un aizsargapģērbu. Ja šķīdums saskaras ar ādu, to nekavējoties rūpīgi jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja tas saskaras ar gļotādām, tās rūpīgi jāskalo ar ūdeni.

### Koncentrāta atšķaidīšana

Javlor (koncentrāta) tilpums saskaņā ar aprēķināto vinflunīna devu jā sajauc ar 100 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūzijas maisā. Var lietot arī glikozes 50 mg/ml (5%) infūzijas šķīdumu. Atšķaidītais šķīdums līdz tā ievadīšanai ir jāaizsargā pret gaismas iedarbību.

### Ievadīšanas veids

TIKAI intravenozai lietošanai.

Javlor paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Pēc koncentrāta atšķaidīšanas Javlor šķīdums infūzijām tiek ievadīts šādi:

- jānodrošina venoza pieeja, 500 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma infūziju maisa vai glikozes 50 mg/ml (5%) infūziju šķīduma maisa satura ievadīšanai izmantojot lielo vēnu, ieteicams apakšdelma augšējā daļā, vai izmantojot centrālo venozo katetru; jāizvairās no plaukstu virspuses vēnu un tuvu locītavām esošu vēnu izmantošanas;
- intravenozā infūzija jā sāk ar pusi no 500 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) infūziju šķīduma vai glikozes 50 mg/ml (5%) infūzijas šķīduma, t.i., 250 ml ievadīšanas brīvā plūsmā vēnā.
- Javlor šķīdums infūzijām jāpievieno blakusinjekciju pieslēgvietā tuvāk 500 ml maisam, lai tālāk atšķaidītu Javlor ievadīšanas laikā;
- Javlor šķīdums infūzijām jāievada 20 minūšu laikā;

- infūzijas laikā regulāri jānovērtē caurejamība un jāveic ekstravazācijas profilakse;
- pēc infūzijas pabeigšanas, atlikušie 250 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai glikozes 50 mg/ml (5%) infūzijas šķīduma no infūzijas maisa jāievada ar plūsmas ātrumu 300 ml/h. Lai izskalotu vēnu pēc Jaylor ievadīšanas, vienmēr ir jāievada vai nu tāds pats daudzums nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) vai glikozes 50 mg/ml (5%) infūziju šķīduma.

#### Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši ar vietējām prasībām citotoksiskām zālēm.

#### Uzglabāšanas nosacījumi

*Neatvērti flakoni:*

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

*Atšķaidīts šķīdums:*

Atšķaidītām zālēm ir pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte šādos apstākļos:

- līdz 6 dienām polietilēna vai polivinilhlorīda infūziju maisā ledusskapī (2 °C – 8 °C) vai līdz pat 24 stundām 25°C temperatūrā, sargājot no gaismas;
- līdz 1 stundai polietilēna vai polivinilhlorīda infūzijas komplektā 25°C temperatūrā, ja pakļauts gaismas iedarbībai.

No mikrobioloģiskā viedokļa, sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties pēc atšķaidīšanas. Ja to nelieto nekavējoties, par sagatavotā šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbildīgs ir lietotājs, un parasti tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C – 8°C, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un aseptiskos apstākļos.