

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

JAVLOR 250 mg/10 ml infüzyonluk konsantre çözelti

Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 mL konsantre çözelti 25 mg vinflunin (ditartrat) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk Konsantre Çözelti (steril konsantre)

Berrak, renksiz veya soluk sarı çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

JAVLOR ileri evre, metastatik ürotelyal kanserde birinci basamak platin içeren kemoterapi sonrası hastalık progresyonu gösteren ve ECOG performans durumu 0-1 düzeyinde olan hastaların sistematik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Vinflunin tedavisi antikanser kemoterapisi kullanımında uzmanlaşmış olan bir doktorun sorumluluğu altında başlatılmalıdır ve sitotoksik kemoterapi uygulamasında uzman ünitelerde uygulanmalıdır.

Nötropeni, trombositopeni ve anemi vinfluninin sık görülen bir advers reaksiyonu olduğundan, her siklustan önce mutlak nötrofil sayılarını (MNS), trombosit sayısını ve hemoglobini doğrulamak için tam kan sayımları uygun şekilde gözlemlenmelidir.

Pozoloji

Önerilen pozoloji 3 haftada bir 20 dakikalık intravenöz infüzyon olarak verilen 320 mg/m² vinflunin dozudur.

WHO/ECOG performans statüsünün (PS) 1 veya 0 olması ve daha önce pelvik irradyasyon uygulanmış olması durumunda, tedaviye 280 mg/m² dozunda başlanmalıdır. İlk siklusta tedavinin

ertelenmesine veya dozun azaltılmasına neden olan hematolojik bir toksisite gözlenmezse doz sonraki sikluslar için üç haftalık aralıklarla 320 mg/m²'ye artırılacaktır.

Önerilen ko-medikasyon

Konstipasyonu önlemek için, her vinflunin uygulamasından sonra gün 1'den gün 5 veya gün 7'ye kadar oral hidrasyon dahil laksatif ve diyet önlemleri önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Toksiste nedeniyle doz ertelenmesi ya da bırakılması

Tablo 1. Toksikite nedeniyle sonraki sikluslar doz ertelenmesi

Toksiste	Gün 1 tedavi uygulama
Nötropeni (MNS < 1.000/mm ³) ya da Trombositopeni (trombositler < 100.000/mm ³)	- tedavi düzelme olana kadar ertelenir (MNS ≥ 1.000/mm ³ ve trombositler ≥ 100.000/mm ³) ve gerekirse doz ayarlanır (bkz. Tablo 2) - 2 hafta içinde iyileşme görülmezse tedavi bırakılır
Organ toksisitesi: Orta, şiddetli ya da hayatı tehdit edici	-hafif toksisiteye kadar iyileşinceye kadar veya ilk başlangıç durumuna gelene kadar tedavi ertelenir ve gerekirse doz ayarlanır (bkz. Tablo 2) -2 hafta içinde iyileşme görülmezse tedavi bırakılır
Miyokard infarktüsü ya da anjina pectoris hikayesi olan hastalarda kardiyak iskemi	- tedavi bırakılır

Toksiste nedeniyle dozun ayarlanması

Tablo 2. Toksikite nedeniyle doz ayarlaması

Toksiste (NCI CTC v 2.0)*	Doz ayarlaması				
	başlangıç vinflunin dozu 320 mg/m ²			başlangıç vinflunin dozu 280 mg/m ²	
	İlk Olay	2. ardışık olay	3.ardışık olay	İlk Olay	2.ardışık olay
Nötropeni Derece 4 (MNS<500/mm ³)>7gün	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Tedavinin kesin olarak bırakılması	250 mg/m ²	Tedavinin kesin olarak bırakılması
Febril Nötropeni (MNS <1000/mm ³ ve ateş ≥38,5°C)					
Mukozit veya Konstipasyon Derece 2 ≥5 gün veya Derece ≥3 herhangi süre ¹					
Başka bir toksiste Derece ≥3 (Derece 3 kusma veya bulantı ² dışında)					

*Ulusal Kanser Enstitüsü. Ortak Toksikite Kriterleri (NCI-CTC v 2.0)

¹NCI CTC Derece 2 konstipasyon laksatif kullanımı gerekir, Derece 3 manuel tahliye ya da lavman gerekir, Derece 4 intestinal obstrüksiyon ya da toksik megakolon. Mukozit Derece 2 “orta”, Derece 3 “şiddetli” ve Derece 4 “hayati tehdit edici” olarak tanımlanır.

²NCI CTC Derece 3 bulantı intravenöz sıvı takviyesi gerekir, Derece 3 kusma, tedavi öncesi ≥ 24 saatte 6 epizod ise; intravenöz sıvı takviyesine ihtiyaç.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda bir farmakokinetik ve tolerabilite faz I çalışması tamamlanmıştır (bkz. Bölüm 5.2). Bu hastalarda vinflunin farmakokinetiklerinde değişme olmamıştır ama vinflunin uygulamasını takiben hepatik biyolojik parametrelerdeki değişmelere göre (gamma glutamil transferazlar (GGT), transaminazlar, bilirubin) doz önerileri aşağıdaki gibidir:

- Doz ayarlaması gerekmeyen hastalar:

- Protrombin zamanı $>70\%$ ND (Normal Değer) olan ve aşağıdaki kriterlerden en az biri bulunan: $[\text{ÜNS (Üst Normal Sınır)} < \text{bilirubin} \leq 1,5 \times \text{ÜNS}$ ve/veya $1,5 \times \text{ÜNS} < \text{transaminazlar} \leq 2,5 \times \text{ÜNS}$ ve/veya $\text{ÜNS} < \text{GGT} \leq 5 \times \text{ÜNS}]$.

- transaminazlar $\leq 2,5 \times \text{ÜNS}$ ($< 5 \times \text{ÜNS}$ sadece karaciğer metastazı durumunda).

- Hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh derece A) olan ya da protrombin zamanı $\geq 60\%$ ND ve $1,5 \times \text{ÜNS} < \text{bilirubin} \leq 3 \times \text{ÜNS}$ ve en az aşağıdaki kriterlerden biri bulunan: $[\text{transaminazlar} > \text{ÜNS}$ ve/veya $\text{GGT} > 5 \times \text{ÜNS}]$ hastalarda önerilen vinflunin dozu 3 haftada bir kez 250 mg/m^2 ’dir.

- Orta derecede karaciğer yetmezliği (Child-Pugh derece B) olan ya da protrombin zamanı $\geq 50\%$ ND ve bilirubin $> 3 \times \text{ÜNS}$ ve transaminazlar $> \text{ÜNS}$ ve $\text{GGT} > \text{ÜNS}$ olan hastalarda önerilen vinflunin dozu her 3 haftada bir kez 200 mg/m^2 ’dir.

Vinflunin şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh derece C) olan ya da protrombin zamanı $< 50\%$ ND ya da bilirubin $> 5 \times \text{ÜNS}$ ya da izole transaminazları $> 2,5 \times \text{ÜNS}$ (sadece karaciğer metastazı durumunda $\geq 5 \times \text{ÜNS}$) ya da $\text{GGT} > 15 \times \text{ÜNS}$ olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

Böbrek Yetmezliği:

Klinik çalışmalara CrCl (kreatinin klirensi) $> 60 \text{ ml/dak}$ olan hastalar dahil edilmiş ve önerilen dozda tedavi edilmişlerdir.

Orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda ($40 \text{ ml/dak} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/dak}$) önerilen doz 3 haftada bir 280 mg/m^2 ’dir.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ($20 \text{ ml/dak} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/dak}$) önerilen doz 3 haftada bir 250 mg/m^2 ’dir (bkz. Bölüm 5.2).

Başka sikluslar için toksisite durumunda doz Tablo 3’de gösterildiği şekilde ayarlanmalıdır.

Geriyatrik Popülasyon: (> 75 yaş)

75 yaşın altındaki hastalarda yaşa göre doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

75 yaş ve üzeri hastalarda önerilen dozlar aşağıdaki gibidir:

- En az 75 yaşında ve 80 yaşından küçük hastalarda vinflunin dozu her 3 haftada bir 280 mg/m^2 ’dir

- En az 80 yaş ve üzeri hastalarda vinflunin dozu 3 haftada bir 250 mg/m^2 ’dir.

Sonraki sikluslarda doz toksisite durumuna göre aşağıda yer alan Tablo 3’deki gibi ayarlanmalıdır:

Tablo 3: Böbrek yetmezliği olan ya da geriyatrik hastalarda toksisite nedeniyle doz ayarlaması

Toksisite (NCI CTC v 2.0)*	Doz ayarlaması			
	280 mg/m ² vinflunin başlangıç dozu		250 mg/m ² vinflunin başlangıç dozu	
	İlk olay	2. ardışık olay	İlk olay	2. ardışık olay
Nötropeni Derece 4 (MNS < 500/mm ³) > 7 gün	250 mg/m ²	Tedavinin kesin olarak bırakılması	225 mg/m ²	Tedavinin kesin olarak bırakılması
Febril Nötropeni (MNS < 1.000/mm ³ ve ateş ≥ 38,5°C)				
Mukozit ya da Konstipasyon Derece 2 ≥ 5 gün ya da Derece ≥ 3 herhangi süre ¹				
Başka toksisite Derece ≥ 3 (şiddetli ya da hayatı tehdit edici) (Derece 3 kusma ya da bulantı hariç ²)				

*Ulusal Kanser Enstitüsü. Ortak Toksisite Kriterleri Versiyon 2 (NCI CTC v 2.0)

¹NCI CTC Derece 2 konstipasyon laksatif kullanımı gerektirir, Derece 3 manuel tahliye ya da lavman gerektirir, Derece 4 intestinal obstrüksiyon ya da toksik megakolon. Mukozit Derece 2 “orta”, Derece 3 “şiddetli” ve Derece 4 “hayatı tehdit edici” olarak tanımlanır.

²NCI CTC Derece 3 bulantı intravenöz sıvı takviyesi gerekir, Derece 3 kusma, tedavi öncesi ≥ 24 saatte 6 epizod ise; intravenöz sıvı takviyesine ihtiyaç.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanılmamaktadır.

Uygulama şekli

JAVLOR uygulanmadan önce seyreltilmelidir. JAVLOR sadece tek kullanımlıktır.

Uygulama öncesi seyreltme talimatları için bakınız bölüm 6.6.

JAVLOR YALNIZCA intravenöz yoldan uygulanmalıdır. JAVLOR 20 dakikalık intravenöz infüzyonla uygulanmalı ve hızlı intravenöz bolus olarak VERİLMEMELİDİR.

Vinflunin uygulaması için periferik damar yolu veya santral kateter kullanılabilir. Periferik venden infüzyon uygulandığında, vinflunin venöz tahrişe yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4). Venlerin küçük veya skleroze olması, lenfödem, aynı vene yakın zamanda giriş yapılmış olması durumunda santral kateter kullanımı tercih edilebilir. Ekstravazasyonlardan kaçınmak için, infüzyona başlanmadan önce iğnenin doğru yerleştirildiğinden emin olunması önemlidir.

Veni yıkamak için, seyreltilmiş JAVLOR’dan sonra daima en az aynı hacimde 9 mg/ml (%0,9) sodyum klorür infüzyonluk çözelti veya 50 mg/ml (%5) glukoz infüzyonluk çözelti verilmelidir. Ayrıntılı uygulama bilgileri için, bakınız bölüm 6.6.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya diğer vinka alkaloidlerine karşı hipersensitivite
- Yakın zamanda (2 hafta içinde) geçirilmiş veya mevcut şiddetli enfeksiyon
- İlk uygulama için başlangıç MNS <1,500/mm³, daha sonraki uygulamalar için başlangıç MNS <1.000/mm³ (bkz. Bölüm 4.4)

- Trombositler <100.000/mm³ (bkz. Bölüm 4.4)
- Laktasyon (bkz. Bölüm 4.6)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hematolojik toksisite

Nötropeni, lökopeni, anemi ve trombositopeni vinfluninin sık görülen advers reaksiyonlarıdır. Her vinflunin infüzyonundan önce MNS, trombosit ve hemoglobin değerlerini doğrulamak için tam kan sayımları yeterli şekilde monitörize edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Vinflunin başlanması MNS <1.500/mm³ veya trombositler <100.000/mm³ olduğunda kontrendikedir. Sonraki uygulamalarda, vinflunin MNS <1.000/mm³ ve/veya trombositler <100.000/mm³ olduğunda kontrendikedir.

Hematolojik toksisitesi olan hastalarda önerilen doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Gastrointestinal bozukluklar

Tedavi edilen hastaların %15,3'ünde Derece ≥3 konstipasyon oluşmuştur. NCI CTC Derece 3 konstipasyon manuel tahliye ya da lavman gerektiren inatçı kabızlık olarak, Derece 4 konstipasyon intestinal obstrüksiyon ya da toksik megakolon olarak tanımlanır. Konstipasyon geri dönüşümlüdür ve oral hidrasyon, lifli gıdaların alınması gibi diyet önlemleriyle ve stimulant laksatifler gibi laksatifler ya da fekal yumuşatıcıların tedavinin 1. gününden 5 veya 7.gününe kadar uygulanmasıyla önlenabilir. Konstipasyon riski yüksek olan hastalar (opiatlarla eşlik eden tedavi, peritoneal karsinomlar, abdominal kütleler, önceden ağır abdominal cerrahi) 1.günden 7.güne kadar sabahları kahvaltıdan önce günde bir defa uygulanan osmotik bir laksatif ile tedavi edilmelidir.

Beş günden uzun süren, laksatif gerektiren Derece 2 konstipasyon veya herhangi süredeki Derece ≥3 konstipasyon durumunda vinflunin dozu ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Derece ≥3 gastrointestinal toksisite (kusma veya bulantı dışında) ve mukozit (5 günden uzun süren Derece 2 ve herhangi süredeki Derece ≥3) durumunda dozun ayarlanması gereklidir. Derece 2 “orta”, Derece 3 “şiddetli” ve Derece 4 “hayatı tehdit edici” olarak tanımlanmaktadır (bkz. Bölüm 4.2, Tablo 2).

Kardiyak bozukluklar

Vinflunin uygulanmasından sonra az sayıda QT aralığı uzaması gözlemlenmiştir. Vinflunin ile ventriküler aritmiler gözlemlenmemiş olmasına rağmen bu etki ventriküler aritmilerin riskinin artmasına yol açabilir. Yine de aritmi riski artmış olan hastalarda vinflunin dikkatle kullanılmalıdır (örn., konjestif kalp yetmezliği, bilinen QT aralığı uzama öyküsü, hipokalemi) (bkz. Bölüm 4.8). İki veya daha fazla QT/QTc aralığını uzatan maddenin birlikte kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Vinflunin önceden miyokard enfarktüsü/iskemi veya angina pectoris öyküsü olan hastalara uygulanırken özellikle dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.8). Özellikle altta yatan kalp hastalığı olan hastalarda iskemik kardiyak olaylar meydana gelebilir. Bu nedenle, JAVLOR alan hastalar doktorlar tarafından kardiyak olaylar yönünden yakından izlenmelidir. Kardiyak hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalı ve düzenli olarak yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Kardiyak iskemi gelişen hastalarda vinfluninin kesilmesi düşünülmelidir.

Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES)

Vinflunin uygulamasından sonra Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu vakaları gözlenmiştir.

Tipik klinik semptomlar, değişen derecelerde: nörolojik (baş ağrısı, konfüzyon, nöbet, görme bozuklukları), sistemik (hipertansiyon) ve gastrointestinal (bulantı, kusma) semptomlardır. Radyolojik işaretler beyinin posterior bölgesindeki beyaz madde anormallikleridir. Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu semptomları görülen hastalarda kan basıncı kontrol edilmelidir. Teşhisi teyit etmek için beyin görüntüleme yapılması önerilmektedir. Klinik ve radyolojik özellikler genellikle tedavinin bırakılmasından sonra sekel bırakmadan hızlı bir şekilde düzelir. Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu'un nörolojik işaretleri görülen hastalarda vinflunin tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Hiponatremi

Vinfluninin kullanılması ile uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromunun (UAHSS) neden olduğu vakalar da dahil şiddetli hiponatremi (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, vinflunin ile tedavi sırasında serum sodyum seviyesinin düzenli takip edilmesi önerilir.

Hepatik yetmezlik

Hepatik yetmezliği olan hastalarda önerilen doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Renal yetmezlik

Orta dereceli veya şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda önerilen doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Geriatrik hastalar (≥ 75 yaş)

75 yaş ve üzeri hastalarda önerilen doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Etkileşimler

CYP3A4 potent inhibitörlerinin veya potent indüktörlerinin vinflunin ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Uygulama

JAVLOR'un intratekal uygulanması ölümcül olabilir.

Bir periferik venden infüzyonla verildiğinde vinflunin Derece 1 (hastaların %22'si, siklusların %14,1'i), Derece 2 (hastaların %11,0'i, siklusların %6,8'i) veya Derece 3 (hastaların %0,8'i, siklusların %0,2'si) venöz iritasyonu indükleyebilir. Bütün olgular tedavi kesilmeden hızla iyileşmişlerdir. Bölüm 6.6'da tarif edilen uygulama talimatları izlenmelidir.

Kontrasepsiyon

Üreme potansiyeli olan erkekler ve kadınlar tedavi sırasında ve son vinflunin uygulamasından sonra 4 aya kadar erkekler ve 7 aya kadar kadınlar etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmalıdırlar (bkz. Bölüm 4.6).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

In vitro çalışmalar vinfluninin CYP1A2, CYP2B6 veya CYP3A4 aktivitesi üzerinde indükleyici etkilerinin veya CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP3A4 üzerinde inhibisyon etkilerinin olmadığını göstermiştir.

In vitro çalışmalar vinfluninin diğer vinka alkaloidleri gibi bir Pgp substratı olduğunu ama afinitesinin daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, klinik açıdan anlamlı etkileşim riski olası değildir.

Vinfluninin sisplatin, karboplatin, kapesitabin veya gemsitabin ile kombine edildiği hastalarda farmakokinetik etkileşim gözlemlenmemiştir.

Vinfluninin doksorubisin ile kombine edildiği hastalarda farmakokinetik etkileşim gözlemlenmemiştir. Fakat bu kombinasyon özellikle yüksek riskli hematolojik toksisite ile ilişkilidir.

Ketokonazol tedavisinin (güçlü bir CYP3A4 inhibitörü) vinflunin farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendiren bir faz 1 çalışması, ketokonazolün birlikte uygulanmasının (8 gün süreyle oral yoldan günde bir defa 400 mg) vinfluninin ve onun metaboliti olan 4-O-deasetilvinfluninin (DVFL) kan maruziyetlerinde sırasıyla %30 ve %50 artışla sonuçlandığını göstermiştir.

Bu nedenle, vinflunin ve DVFL konsantrasyonlarını artırabileceğinden, vinfluninin ve güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (ritonavir, ketokonazol, itrakonazol ve grefurt suyu gibi) veya indüktörlerinin (rifampisin ve Hypericum perforatum (St Johns wort) gibi) birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Vinfluninin başka QT/QTc aralığını uzatan ilaçlarla birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Vinflunin ve pegile/lipozomal doksorubisin arasında bir farmakokinetik etkileşim gözlemlenmiş olup bu etkileşim vinflunin maruziyetinde görünürde %15 ila %30'luk bir artışa ve doksorubisin EAA'sinde görünürde 2-3 kat azalmaya yol açarken doksorubisinol metaboliti konsantrasyonları etkilenmemiştir. Bir *in vitro* çalışmaya göre, bu gibi değişimler vinfluninin lipozomlara adsorpsiyonuyla ve her iki bileşiğin kandaki dağılımının değişmesine bağlı olabilir. Bu nedenle, söz konusu kombinasyon kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Bir *in vitro* çalışmada paklitaksel ve dosetaksel (CYP3 substratları) ile olası bir etkileşim olduğu düşünülmüştür (vinflunin metabolizmasında hafif inhibisyon). Bu bileşiklerle vinflunin kombinasyonu için spesifik klinik çalışmalar henüz yapılmamıştır.

Opioidlerin eşlik eden kullanımı konstipasyon riskini artırabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Vinfluninin genotoksik potansiyeli nedeniyle (bkz. Bölüm 5.3), hem erkek hem de kadın hastalar tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonra erkek hastalar 4 ay ve kadın hastalar 7 ay boyunca yeterli ve etkili kontraseptif önlemler almalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda vinflunin kullanımına ilişkin veri mevcut değildir. Hayvanlardaki çalışmalar embriyotoksikite ve teratojenisiteyi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hayvan çalışmalarının ve tıbbi ürünün farmakolojik etkisine dayanarak potansiyel bir embriyonik ve fetal anomali riski vardır. Vinflunin bu nedenle, kesinlikle gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır. Tedavi sırasında gebelik meydana gelirse hasta doğmamış çocuktaki riskler hakkında bilgilendirilmeli ve dikkatle izlenmelidir. Genetik danışmanlık olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Tedaviden sonra çocuk sahibi olmak isteyen hastalar için de genetik danışmanlık önerilmektedir.

Laktasyon dönemi

Vinflunin ve metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bebekler üzerindeki olası çok zararlı etkilerinden ötürü vinflunin tedavisi sırasında emzirme kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Vinflunin tedavisinden sonra geri dönüşümsüz infertilite olasılığı bulunduğundan tedaviden önce spermelerin saklanması tavsiyesinde bulunulmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Vinfluninin araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak yorgunluk, baş dönmesi, vertigo, görme bozukluğu ve senkop yan etkileri bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalara, doktorlarına danışmadan araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti

Ürotelyumun transizyonel hücreli karsinomu olan hastalarda (vinflunin ile tedavi edilen 450 hasta) yapılan iki adet faz II ve bir adet faz III çalışmasında tedaviyle-ilişkili olarak en sık bildirilen advers reaksiyonlar; hematolojik bozukluklar, ağırlıklı olarak nötropeni, anemi; gastrointestinal bozukluklar, özellikle konstipasyon, anoreksi, bulantı, stomatit/mukozit, kusma, abdominal ağrı ve diyare ve asteni/yorgunluk gibi genel bozukluklardır.

Yan etkilerin tablosu

Advers reaksiyonlar aşağıda Sistem Organ Sınıfı, sıklık ve şiddet derecesine (NCI CTC versiyon 2.0) göre listelenmiştir. Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki yaklaşım kullanılarak tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın değil ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (mevcut verilerden hesaplanamayan). Her yaygınlık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyete göre sunulmuştur.

Tablo 4. Ürotelyumun tranzisyonel hücreli karsinomu için vinflunin ile tedavi edilen hastalarda gözlenen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers Reaksiyonlar	Hastaların en kötü NCI Derecesi (%)	
			Bütün dereceler	Derece 3-4
Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar	Yaygın	Nötropenik enfeksiyon	2,4	2,4
		Enfeksiyonlar (viral, bakteriyel, fungal)	7,6	3,6
	Yaygın değil	Nötropenik sepsis	0,2	0,2
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar	Yaygın değil	Tümör ağrısı	0,2	0,2
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Nötropeni	79,6	54,6
		Lökopeni	84,5	45,2
		Anemi	92,8	17,3
		Trombositopeni	53,5	4,9
	Yaygın	Febril nötropeni	6,7	6,7
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın	Hipersensitivite	1,3	0,2
Endokrin hastalıkları	Yaygın değil	Uyumsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu (UAHSS) ^a	0,4 ^b	0,4 ^b
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Hiponatremi	39,8	11,7
		Azalmış iştah	34,2	2,7
	Yaygın	Dehidrasyon	4,4	2,0
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın	İnsomnia	5,1	0,2
Sinir sistemi hastalıkları	Çok yaygın	Periferik duyuşal nöropati	11,3	0,9
	Yaygın	Senkop	1,1	1,1
		Baş ağrısı	6,2	0,7
		Baş dönmesi	5,3	0,4
		Nevralji	4,4	0,4
		Disguzi	3,3	0
		Nöropati	1,3	0
	Yaygın değil	Periferik motor nöropati	0,4	0
	Seyrek	Posterior reversibl ensefalopati sendromu ^a	0,03 ^b	0,03 ^b
Göz hastalıkları	Yaygın değil	Görme bozukluğu	0,4	0
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın	Kulak ağrısı	1,1	0
	Yaygın değil	Vertigo	0,9	0,4
		Tinnitus	0,9	0
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Taşikardi	1,8	0,2
	Yaygın değil	Miyokard iskemisi	0,7	0,7
		Miyokard enfarktüsü	0,2	0,2
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipertansiyon	3,1	1,6
		Venöz tromboz ^c	3,6	0,4
		Flebit	2,4	0
		Hipotansiyon	1,1	0,2
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Dispne	4,2	0,4
		Öksürük	2,2	0
	Yaygın değil	Akut respiratuar distres sendromu	0,2	0,2
		Faringolaringeal ağrı	0,9	0
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Konstipasyon	54,9	15,1
		Abdominal ağrı	21,6	4,7
		Kusma	27,3	2,9
		Bulantı	40,9	2,9
		Stomatit	27,1	2,7
		Dişare	12,9	0,9

	Yaygın	İleus	2,7	2,2
		Disfaji	2,0	0,4
		Bukkal bozukluklar	4,0	0,2
		Dispepsi	5,1	0,2
	Yaygın değil	Odinofaji	0,4	0,2
		Gastrik bozukluklar	0,8	0
		Özofajit	0,4	0,2
		Dişeti bozuklukları	0,7	0
Deri ve derialtı doku hastalıkları	Çok yaygın	Alopesi	28,9	NA
	Yaygın	Kızarıklık	1,8	0
		Ürtiker	1,1	0
		Pruritus	1,1	0
		Hiperhidroz	1,1	0
	Yaygın değil	Deri kuruluğu	0,9	0
		Eritem	0,4	0
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Miyalji	16,7	3,1
	Yaygın	Kas güçsüzlüğü	1,8	0,7
		Artralji	7,1	0,4
		Sırt ağrısı	4,9	0,4
		Çene ağrısı	5,6	0
		Ekstremitte ağrısı	2,4	0
		Kemik ağrısı	2,9	0
		Kas-iskelet ağrısı	2,7	0,2
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın değil	Renal yetmezlik	0,2	0,2
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Çok yaygın	Asteni/Yorgunluk	55,3	15,8
		Enjeksiyon yeri reaksiyonu	26,4	0,4
		Pireksi	11,7	0,4
	Yaygın	Göğüs ağrısı	4,7	0,9
		Ürperme	2,2	0,2
		Ağrı	3,1	0,2
		Ödem	1,1	0
	Yaygın değil	Ekstravazasyon	0,7	0
Araştırmalar	Çok yaygın	Kilo verme	24,0	0,4
	Yaygın değil	Transaminazlarda artış	0,4	0
		Kilo alma	0,2	0

^apazarlama sonrası deneyimlerden rapor edilen advers reaksiyonlar

^bnon-TCCU klinik çalışmaya göre sıklık hesaplanmıştır

^cflebit (%2,4), derin ven trombozu (%0,4), yüzeysel flebit (%0,2), tromboflebit (%0,2) ve yüzeysel tromboflebit (%0,2) içermektedir

Diğer endikasyonlardaki advers reaksiyonlar

Ürotelyumun tranzisyonel hücreli karsinomu olan hastalarda veya endikasyon dışındaki hastalıkları olan hastalarda meydana gelen potansiyel olarak şiddetli advers reaksiyonlar ve vinka alkaloidlerinin a sınıf etkisi olan advers reaksiyonlar aşağıda tarif edilmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Hastaların %43,8'inde derece 3/4 nötropeni gözlemlenmiştir. Şiddetli anemi ve trombositopeni yaygınlığı daha azdır (sırasıyla %8,8 ve %3,1). MNS<1.000/mm³ ve klinik mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyon olmaksızın nedeni bilinmeyen ateş ≥38,5°C olarak tanımlanan febril nötropeni (NCI CTC versiyon 2.0) hastaların %5,2'sinde gözlemlenmiştir. Derece 3/4 nötropeni ile birlikte enfeksiyon, hastaların %2,8'inde gözlemlenmiştir.

Toplamda 8 hasta (tedavi edilen popülasyonun %0,6'sı) nötropeni sırasında meydana gelen bir komplikasyon olan enfeksiyonlardan dolayı ölmüştür.

Gastrointestinal hastalıklar

Konstipasyon vinka alkaloidlerinin a sınıf etkisidir: hastaların %11,8'i vinflunin tedavisi sırasında

şiddetli konstipasyon yaşamışlardır. Derece 3/4 ileus, hastaların %1,9’unda bildirilmiş olup bu, tıbbi tedaviyle geri dönüşlüdür. Konstipasyon tıbbi tedaviyle tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Sinir sistemi hastalıkları

Duyusal periferik nöropati vinka alkaloidlerinin a sınıf etkisidir. Derece 3 hastaların %0,6’sında oluşmuştur. Bütün hastalar çalışma sırasında iyileşmişlerdir.

Nadir vakalarda Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Kardiyovasküler hastalıklar

Kardiyak etkiler vinka alkaloidlerinin bilinen bir a sınıf etkisidir. Miyokard enfarktüsü veya iskemi hastaların %0,5’inde meydana gelmiş olup bunların çoğunda önceden mevcut kardiyovasküler hastalık veya risk faktörleri bulunmaktadır. Bir hasta miyokard enfarktüsünden sonra ölmüş ve bir başka hasta kardiyopulmoner arrest nedeniyle ölmüştür. Vinflunin uygulanmasından sonra az sayıda QT aralığı uzaması gözlemlenmiştir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Dispne hastaların %3,2’sinde meydana gelmiştir ama nadiren şiddetlidir (Derece 3/4: %1,2).

Bronkospazm, vinflunin ile farklı bir endikasyonda tedavi edilen bir hastada bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı

Vinflunin aşırı dozuna bağlı esas toksik etki şiddetli enfeksiyon riskinin olduğu kemik iliği süpresyonudur.

Vinflunin aşırı dozu için bilinen bir antidot yoktur. Aşırı doz durumunda, hasta özel bir birimde tutulmalı ve vital fonksiyonları yakından izlenmelidir. Kan transfüzyonları, antibiyotiklerin ve büyüme faktörlerinin uygulanması gibi diğer uygun önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, vinka alkaloidleri ve analogları

ATC kodu: L01CA05

Etki mekanizması

Vinflunin vinka bağlanma yerlerinde ya da bu yerlerin yakınında tubuline bağlanarak mikrotübüllere polimerizasyonu inhibe etmektedir ve bu da süpresyon, mikrotübül dinamiğinin bozulması, mitozun durması ve apoptoz ile sonuçlanmaktadır. *In vivo* olarak vinflunin farelerde gerek sağkalımın uzaması gerekse tümör büyümesinin inhibisyonu yoluyla insan ksenograftların geniş bir spektrumuna karşı anlamlı antitümör aktivite göstermektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Bir adet faz III ve iki adet faz II çalışması ileri veya metastatik ürotelyal tranzisyonel hücreli

kanserlerde önceki platin içeren rejimlerle tedavide başarısızlıktan sonra ikinci basamak terapi olarak JAVLOR'un kullanılmasını desteklemektedir.

İki adet çok merkezli, açık, tek kollu faz II klinik çalışmada toplam 202 hasta vinflunin ile tedavi edilmiştir.

Çok merkezli, açık, kontrollü, faz III klinik çalışmada, 253 hasta vinflunin+BSC (en iyi destekleyici bakım) tedavisine ve 117 hasta BSC koluna randomize edilmiştir. Medyan genel sağkalım 6,9 ay (vinflunin+BSC) ve 4,6 aydır (BSC) ama aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olup risk oranı 0,88'dir (%95 GA, 0,69, 1,12). Ancak, progresyonsuz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir etki görülmüştür. Medyan progresyonsuz sağkalım 3,0 ay (vinflunin+BSC) ve 1,5 ay (BSC) olmuştur (p=0,0012).

İlaveten, ITT popülasyonunda gerçekleştirilen önceden tanımlanmış multivaryant analiz, prognostik faktörler (PS, viseral tutulum, alkali fosfatazlar, hemogloblin, pelvik iradyasyon) göz önüne alındığında vinfluninin genel sağkalımın üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir tedavi etkisinin olduğunu (p=0,036) göstermiş olup risk oranı 0,77'dir (%95 GA 0,61, 0,98). Tedaviye uygun popülasyonda (başlangıçta anlamlı protokol ihlalleri olan ve çalışmaya uygun bulunmayan 13 hasta dışında) genel sağkalımda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark (p=0,040) görülmüştür; risk oranı 0,78 (%95 GA 0,61, 0,99). Bu, etkinlik analizi için en anlamlı popülasyondur çünkü tedavisi denenen popülasyona en yakın olan bu popülasyondur.

Sisplatin kullanan ve kullanmayan hastalarda etkinlik gösterilmiştir.

Tedaviye uygun bulunan popülasyonda, genel sağkalımda (GS) önceden sisplatin kullanımı ve BSC karşılaştırması yapılan alt grup analizlerinde, önceden sisplatin kullanılmadığında risk oranı (%95 GA) = [0,64(0,40-1,03); p=0,0821], önceden sisplatin kullanıldığında ise (%95 GA) = [0,80(0,60-1,06); p=0,1263] olarak bulunmuştur. Prognostik faktörlere göre ayarlama yapıldığında, sisplatin alan ve almayan hasta alt gruplarındaki GS analizlerinde risk oranı (HR) sırasıyla (%95 GA)=[0,53(0,32-0,88); p=0,0143] ve HR (%95 GA)=[0,70(0,53-0,94); p=0,0174] olarak bulunmuştur.

Önceden sisplatin kullanımı ile progresyonsuz sağkalım için ve BSC karşılaştırması yapılan alt grup analizlerinde, önceden sisplatin kullanılmadığında risk oranı (%95 GA) = [0,55(0,34-0,89); p=0,0129], önceden sisplatin kullanıldığında ise (%95 GA) = [0,64(0,48-0,85); p=0,0040] olarak bulunmuştur. Prognostik faktörlere göre ayarlama yapıldığında, sisplatin almayan ve alan hasta alt gruplarındaki progresyonsuz sağkalım analizlerinde risk oranı sırasıyla (%95 GA)=[0,51(0,31-0,86); p=0,0111] ve (%95 GA)=[0,63(0,48-0,84); p=0,0016] olarak bulunmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Farmasötik formu ve uygulama yeri sebebiyle Vinflunin direkt olarak kana karışır.

Dağılım:

Vinflunin insan plazma proteinlerine orta derecede bağlanmakta olup (%67,2±1,1) plazma ve tam kan konsantrasyonları arasındaki oran 0,80±0,12'dir. Proteinlere bağlanma esasen yüksek dansiteli lipoproteinleri ve serum albümine bağlanma şeklinde olup hastalarda gözlemlenen vinflunin konsantrasyonları sınırları içinde satüre edilememektedir. Alfa-1 asit glikoproteine ve trombositlere bağlanma ihmal edilebilir düzeydedir (<%5). Terminal dağılım hacmi büyük olup 2422±676 litredir (yaklaşık 35 l/kg). Bu da dokulara yaygın dağılımın olduğunu düşündürmektedir.

Biyotransformasyon:

Saptanan bütün metabolitler, tek aktif metabolit olan ve kanda multipl esterazlar tarafından oluşturulan 4-O-deasetilvinflunin (DVFL) dışında, sitokrom CYP3A4 izoenzimi tarafından oluşturulmaktadır.

Eliminasyon:

Vinflunin çoklu-üslü bir konsantrasyon bozunumuyla elimine edilmekte olup terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 40 saate yakındır. DVFL yavaşça oluşmakta ve vinfluninden daha yavaş elimine edilmektedir ($t_{1/2}$ ortalama 120 saat).

Vinflunin ve metabolitleri feçes (2/3) ve idrarla (1/3) atılmaktadır. Bir popülasyon farmakokinetiği analizinde 372 hastada (656 farmakokinetik profil) toplam kan klirensi 40 l/saat olup bireyler-arası ve bireyler-içi değişkenlik düşüktür (varyasyon katsayısı olarak ifade edildiğinde sırasıyla %25 ve %8).

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Vinflunin farmakokinetiği kanser hastalarında uygulanan doz aralığında lineerdir (30 mg/m²'den 400 mg/m²'ye kadar). Kandaki vinflunin maruziyeti (EAA) lökopeni, nötropeni ve yorgunluk şiddeti ile anlamlı korelasyon göstermektedir.

Özel popülasyonlardaki farmakokinetik

Hepatik yetmezlik

Hepatik fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırıldığında değişik derecelerde hepatik yetmezliği olan 25 hastada vinflunin ve DVFL farmakokinetiğinde değişiklik gözlemlenmemiştir. Bu durum ayrıca popülasyon farmakokinetik analiziyle de doğrulanmıştır (vinflunin klirensi ve biyolojik hepatik yetmezlik belirteçleri arasında ilişkinin olmayışı). Ancak, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Renal yetmezlik

Renal yetmezliği olan hastalarda bir farmakokinetik faz 1 çalışması devam etmektedir. Orta dereceli renal yetmezliği olan 13 hastada (40 mL/dak $\leq$ CrCl $\leq$ 60 mL/dak) ve şiddetli yetmezlik olan 9 hastada (20 mL/dak $\leq$ CrCl $\leq$ 40 mL/dak) yapılan ara analiz CrCl azaldığında vinflunin ve DVFL eliminasyonunda azalma olduğunu göstermiştir. Bu durum ayrıca vinflunin klirensinin kreatinin klirensi değerinden (Cockcroft ve Gault formülü) etkilendiğini gösteren popülasyon farmakokinetiği analiziyle (CrCl 20 mL/dak ile 60 mL/dak arasında olan 56 hasta) doğrulanmıştır. Orta dereceli veya şiddetli renal yetmezlik olan hastalarda dozun ayarlanması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Geriatri (≥ 75 yaş)

Yaşı ilerlemiş hastalarda (n=46) vinflunin ile faz I farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmiştir. Vinflunin dozu aşağıda gösterildiği şekilde 3 yaş grubuna göre ayarlanmıştır:

Yaş	Hasta sayısı	Vinflunin (mg/m ²)
[70 – 75]	17	320
[75 – 80]	15	280
≥ 80	14	250

Daha genç yaş grubundaki < 70 hastalarla karşılaştırıldığında, ≥ 80 yaş grubundaki hastalarda vinflunin klirensi anlamlı olarak azalmıştır.

$70 \leq \text{yaş} < 75$ ve $75 \leq \text{yaş} < 80$ yaş grubundaki hastalarda vinfluninin farmakokinetiği

değişmemiştir.

Farmakokinetik ve güvenlik verilerine dayanarak $75 \leq \text{yaş} < 80$ ve ≥ 80 yaş grubundaki hastalarda dozun azaltılması önerilir.

Sonraki siklularda doz toksisiteye göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Diğerleri

Popülasyon farmakokinetiği analizlerine göre, cinsiyetin ya da performans statüsünün (ECOG skoru) beden yüzey alanıyla doğrudan orantılı olan vinflunin klirensi üzerinde etkisi yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlarda görüntüleme teknikleriyle elde edilen radyoaktif vinflunin dağılımı akciğerlerde, böbreklerde, karaciğer, tükürük ve endokrin bezleri ve gastrointestinal traktusta bileşiğin düzeylerinin kandakinden daha hızlı yükseldiğini göstermiştir.

Klinik öncesi veriler, test edilen bütün türlerde, orta dereceli veya şiddetli nötropeni ve hafif anemi olduğunu, köpeklerde ve sıçanlarda (karaciğer transaminazlarında doza bağımlı artışlar ve yüksek dozlarda hepatik nekroz/hepatoselüler değişimlerle karakterize) karaciğer toksisitesi oluştuğunu göstermiştir. Toksik etkiler dozla ilişkili olup bunlar 1 aylık iyileşme döneminden sonra tümüyle ya da kısmen geri dönüşümlüdür. Vinflunin hayvanlarda periferik nöropatiyi indüklememiştir.

Vinfluninin sıçanlarda *in vivo* mikronükleus testinde klastojenik olduğu (kromozom kırılmalarını indüklediği) ve fare lenfoması tayininde (metabolik aktivasyon olmadan) mutajenik ve klastojenik olduğu gösterilmiştir.

Vinfluninin karsinojenik potansiyeli araştırılmamıştır.

Üreme çalışmalarında, vinflunin tavşanlarda embriyöletal ve teratojenik ve sıçanlarda teratojenik gibi görünmektedir. Sıçanlarda yapılan pre- ve post-natal gelişim çalışmasında, vinflunin 2 dişide uterus ve vajinada malformasyonlar indüklemiş , çiftleşmeyi ve/veya ovül implantasyonunu olumsuz etkilemiş ve konsepsiyon sayısını belirgin ölçüde düşürmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Açılmamış flakon: 36 ay

Seyreltilmiş çözelti: Seyreltilmiş tıbbi ürün için kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi aşağıdaki şekildedir :

- Polietilen veya polivinilklorür infüzyon torbası içinde ışıktan korunmuş olarak buzdolabında (2°C-8°C) 6 güne kadar ve 25°C'de 24 saate kadar;
- Polietilen veya polivinilklorür infüzyon seti içinde ışığa maruz kalmış olarak 25°C'de 1

saate kadar.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün seyreltildikten sonra hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacak ise, kullanım için saklama süresi ve koşulları kullanıcının sorumluluğunda olmak üzere ve seyreltme işleminin kontrollü, valide edilmiş aseptik koşullar altında yapılması şartı ile normalde 2°C-8°C’de 24 saatten uzun olmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C’de buzdolabında saklayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Seyreltilmiş tıbbi ürünün saklama koşulları için bakınız bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Gri butil kauçuk tıpa ile kapatılmış ve alüminyum halka ve kapak içeren şeffaf, tip 1 cam flakon
Her bir flakon 10 mL (250 mg vinflunin) infüzyonluk konsantre çözelti içermektedir.

Ambalaj büyüklüğü: 1 flakon

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Hazırlama ve uygulama için genel önlemler

Vinflunin sitotoksik antikanser bir tıbbi üründür ve diğer potansiyel toksik bileşiklerde olduğu gibi JAVLOR ile yapılan işlemlerde dikkatli olunmalıdır. Antikanser tıbbi ürünlerin muamelesi ve atılmasında uygun prosedürler izlenmelidir. Bütün transfer prosedürleri aseptik tekniklere kesinlikte uyulmasını gerektirir. Tercihen dikey laminar hava akımlı davlumbaz kullanılmalıdır. JAVLOR İnfüzyonluk Konsantre Çözelti yalnızca, sitotoksik ilaçların hazırlanmasında uygun eğitim almış personel tarafından hazırlanmalı ve uygulanmalıdır. Hamile personel JAVLOR ile temas etmemelidir. Eldiven, gözlük takılması ve koruyucu giysi giyilmesi önerilmektedir. Eğer çözelti deriyle temas ederse deri derhal ve iyice su ve sabun ile yıkanmalıdır. Mukoz membranla teması durumunda membran su ile iyice yıkanmalıdır.

Konsantrenin seyreltilmesi

Hesaplanan vinflunin dozuna karşılık gelen JAVLOR hacmi (konsantre) 100 ml’lik 9 mg/ml (%0.9) sodyum klorür infüzyon çözeltisi torbası içinde karıştırılmalıdır. 50 mg/ml’lik (%5) glukoz infüzyon çözeltisi de ayrıca kullanılabilir (bkz. Bölüm 6.3).

Uygulama Yolu

JAVLOR YALNIZCA intravenöz kullanım içindir ve tek kullanımlıktır.

JAVLOR konsantre çözeltinin seyreltilmesi sonrasında, uygulanması aşağıdaki şekilde olacaktır:

- 500 ml’lik 9 mg/ml NaCl (%0,9) enjeksiyonluk çözelti veya 50 mg/ml (%5) glukoz infüzyonluk çözelti için bir venöz giriş yapılmalıdır.
 - Önkolun üst bölümüne veya santral venöz kol
 - El sırtındaki venlerden ve eklemlere yakın olanlardan kaçınılmalıdır.
- İntravenöz infüzyona, 500 ml’lik 9 mg/ml NaCl (%0,9) infüzyonluk çözelti veya 50 mg/ml

(%5) glukoz infüzyonluk çözeltinin yarısı yani 250 ml ile, veni yıkamak için serbest akım hızında başlanmalıdır.

- JAVLOR infüzyonluk çözelti, uygulama sırasında daha da seyrelmesi için 500 ml'lik torbaya en yakın yan enjeksiyon portuna bağlanmalıdır.
- JAVLOR infüzyon solüsyonu 20 dakikada verilmelidir.
- Damar yolunun açıklığı sık sık kontrol edilmeli ve infüzyon boyunca ektravazasyon önlemleri sürdürülmelidir.
- JAVLOR infüzyonu tamamlandıktan sonra 9 mg/ml NaCl (%0,9) infüzyonluk çözelti veya 50 mg/ml (%5) glukoz infüzyonluk çözeltiden arta kalan 250 ml, 300 ml/saat hızında verilmelidir. Veni yıkamak için, JAVLOR infüzyonluk çözelti uygulanmasından sonra daima en az eşit hacimde 9 mg/ml NaCl (%0,9) infüzyonluk çözelti veya 50 mg/ml (%5) glukoz infüzyonluk çözelti verilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pierre Fabre İlaç A.Ş.
Anel İş Merkezi Yamanevler Mah.
Site Yolu Cad. No:5/27
34768 Ümraniye - İSTANBUL
Tel: 0 216 636 74 00
Faks: 0 216 636 74 04

8. RUHSAT NUMARASI

2017/573

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 09.08.2017
Son yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ