Javlor 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein ml Konzentrat enthält 25 mg Vinflunin (als Bis[(R,R)-tartrat]).
Eine 2-ml-Durchstechflasche enthält 50 mg Vinflunin (als Bis[(R,R)-tartrat]).
Eine 4-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Vinflunin (als Bis[(R,R)-tartrat]).
Eine 10-ml-Durchstechflasche enthält 250 mg Vinflunin (als Bis[(R,R)-tartrat]).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).
Klare, farblose bis blassgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vinflunin in Patienten mit einem Performance Status ≥2 wurden nicht untersucht.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Vinflunintherapie sollte durch einen in der onkologischen Chemotherapie erfahrenen Arzt eingeleitet werden und ist beschränkt auf Einrichtungen, die auf die Anwendung von Chemotherapie spezialisiert sind.

Vor jedem Zyklus sollten ausführliche hämatologische Untersuchungen einschließlich einer Bestimmung der absoluten Neutrophilenzahl (absolute neutrophil count, ANC), der Thrombozyten und des Hämoglobins erfolgen, da die Neutropenie, die Thrombozytopenie und die Anämie häufig auftretende Nebenwirkungen von Vinflunin sind.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 320 mg Vinflunin/m^2 Körperoberfläche als 20-minütige intravenöse Infusion alle 3 Wochen.

Bei einem Performance Status (PS) nach WHO/ECOG von 1 oder einem PS von 0 und vorangegangener Strahlentherapie des Beckenbereichs sollte die Behandlung mit einer Dosis von 280 mg/m^2 begonnen werden. Treten im ersten Behandlungszyklus keine Anzeichen einer hämatologischen Toxizität auf, die eine Behandlungsverzögerung oder eine Dosisreduktion erfordern, wird die Dosis für die folgenden Anwendungen auf 320 mg/m^2 alle 3 Wochen erhöht.

Empfohlene Begleitmedikation

Als Obstipationsprophylaxe werden ab Tag 1 der Vinflunin-Gabe bis Tag 5 oder 7 nach jeder Vinflunin-Anwendung Laxantien und diätetische Maßnahmen inklusive einer oralen Hydratation empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Verschiebung oder Abbruch der Behandlung aufgrund von Toxizität

Tabelle 1: Verschiebung der Behandlung in nachfolgenden Behandlungszyklen aufgrund von Toxitzität

Toxizität	***Tag 1, Gabe der Behandlung***
Neutropenie (ANC <1.000/mm^3) oder Thrombozytopenie (Thrombozyten <100.000/mm^3)	– Verschiebung der Behandlung bis die Werte wieder angestiegen sind (ANC ≥1.000/mm^3 und Thrombozyten ≥100.000/mm^3) und Anpassung der Dosis falls erforderlich (siehe Tabelle 2) – Abbruch der Behandlung falls innerhalb von 2 Wochen keine Erholung eingetreten ist
Organtoxizität: mittelgradig, schwer oder lebensbedrohlich	– Verschiebung der Behandlung bis zur Rückbildung der Toxizität auf den Intensitätsgrad „leicht“ oder bis zum vollständigen Abklingen der Toxizität oder bis zum Erreichen des Ausgangszustandes und Anpassung der Dosis falls erforderlich (siehe Tabelle 2) – Abbruch der Behandlung falls innerhalb von 2 Wochen keine Erholung eingetreten ist
Kardiale Ischämie bei Patienten mit Myokardinfarkt oder Angina Pectoris in der Anamnese.	– Behandlungsabbruch

Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen

Tabelle 2: Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen

Toxizität	***Dosisanpassung***	
(NCI CTC v 2.0)*	***Vinflunin Anfangsdosis 320 mg/m^2***	***Vinflunin Anfangsdosis***

				280 mg/m²	
	Erstes Ereignis	2. konsekutives Ereignis	3. konsekutives Ereignis	Erstes Ereignis	2. konsekutives Ereignis
Neutropenie Grad 4 (ANC <500/mm³) >7 Tage	280 mg/m²	250 mg/m²	Definitiver Behandlungsabbruch	250 mg/m²	Definitiver Behandlungsabbruch
Febrile Neutropenie (ANC <1.000/mm³ und Fieber ≥38,5 °C)					
Mukositis oder Obstipation Grad 2 ≥5 Tage oder ≥Grad 3 jeglicher Dauer[1]					
Jede andere Toxizität ≥Grad 3 (schwer oder lebensbedrohlich) (außer Grad 3 für Erbrechen oder Übelkeit[2])					

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

1 NCI CTC Grad 2 Obstipation ist definiert als Obstipation, die eine Anwendung von Laxantien erfordert; Grad 3 als eine Obstipation, die eine manuelle Entleerung oder einen Einlauf erfordert; Grad 4 als eine Obstruktion oder ein toxisches Megacolon. Eine Mukositis Grad 2 ist definiert als „mittelgradig“, Grad 3 als „schwer“ und Grad 4 als „lebensbedrohlich“.

2 NCI CTC Grad 3 Übelkeit ist definiert als Fehlen einer signifikanten Nahrungsaufnahme mit Erfordernis einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr. Grad 3 Erbrechen ist definiert als Auftreten von ≥6 Episoden innerhalb von 24 Stunden trotz Vorbehandlung oder Erfordernis einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Eine Phase-I-Studie zur Pharmakokinetik und Verträglichkeit bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wurde abgeschlossen (siehe Abschnitt 5.2). Bei diesen Patienten war die Pharmakokinetik von Vinflunin unverändert. Basierend auf Veränderungen der biologischen Leberparameter (Gamma-Glutamyl-Transferasen (GGT), Transaminasen, Bilirubin) nach Vinfluninanwendung ergeben sich jedoch folgende Dosisempfehlungen:

- Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich bei Patienten:
  - mit einer Prothrombinzeit > 70% NW (Normwert) und Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien: [OGN (Obergrenze des Normbereiches) < Bilirubin ≤ 1,5xOGN und/oder 1,5xOGN < Transaminasen ≤ 2,5xOGN und/oder OGN < GGT ≤ 5xOGN].
  - mit Transaminasen ≤ 2,5xOGN (< 5xOGN nur bei Vorliegen von Lebermetastasen).
- Die empfohlene Vinflunindosis beträgt 250 mg/m² einmalig alle 3 Wochen bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium A) oder bei Patienten mit einer Prothrombinzeit ≥ 60% NW und 1,5xOGN < Bilirubin ≤ 3xOGN und Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien:
  [Transaminasen > OGN und/oder GGT > 5xOGN].
- Die empfohlene Vinflunindosis beträgt 200 mg/m² einmalig alle 3 Wochen bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Stadium B) oder bei Patienten mit einer Prothrombinzeit ≥ 50% NW und Bilirubin > 3xOGN und Transaminasen > OGN und GGT > OGN.

Vinflunin wurde nicht in folgenden Patientengruppen untersucht: Schwere Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Stadium C), Prothrombinzeit < 50% NW, Bilirubin > 5xOGN, isolierte Transaminasen > 2.5xOGN (≥5xOGN nur bei Lebermetastasen) oder GGT > 15xOGN.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Klinische Studien bezogen Patienten mit einer CrCl (Creatinin *Clearance*) > 60 ml/min ein; diese wurden mit der empfohlenen Dosis behandelt.

Für Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (40 ml/min ≤ CrCl ≤ 60 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis 280 mg/m² alle 3 Wochen.

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (20 ml/min ≤ CrCl < 40 ml/min) beträgt die empfohlene Dosis 250 mg/m² alle 3 Wochen (siehe Abschnitt 5.2).

Für weitere Behandlungszyklen wird eine toxizitätsbedingte Dosisanpassung, entsprechend untenstehender Tabelle 3 empfohlen.

Ältere Patienten (≥ 75 Jahre)

Für Patienten < 75 Jahre ist eine altersbedingte Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Für Patienten ≥ 75 Jahre werden folgende Dosisanpassungen empfohlen:

– Patienten ≥ 75 aber < 80 Jahre sollten Vinflunin in der Dosis 280 mg/m² alle 3 Wochen erhalten.
– Patienten ≥ 80 Jahre sollten Vinflunin in der Dosis 250 mg/m² alle 3 Wochen erhalten.

Für weitere Behandlungszyklen wird eine toxizitätsbedingte Dosisanpassung, entsprechend untenstehender Tabelle 3 empfohlen:

Tabelle 3: Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen bei Nierenfunktionsstörung oder bei älteren Patienten

Toxizität (NCI CTC v 2.0)*	***Dosisanpassung***			
	Vinflunin Anfangsdosis 280 mg/m²		***Vinflunin Anfangsdosis 250 mg/m²***	
	Erstes Ereignis	2. konsekutives Ereignis	Erstes Ereignis	2. konsekutives Ereignis
Neutropenie Grad 4 (ANC <500/mm³) > 7 Tage	250 mg/m²	Definitiver Behandlungsabbruch	225 mg/m²	Definitiver Behandlungsabbruch
Febrile Neutropenie (ANC <1.000/mm³ und Fieber ≥38,5 °C)				
Mukositis oder Obstipation Grad 2 ≥5 Tage oder ≥Grad 3 jeglicher Dauer[1]				
Jede andere Toxizität ≥Grad 3 (schwer oder lebensbedrohlich) (außer Grad 3 für Erbrechen oder Übelkeit[2])				

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

1 NCI CTC Grad 2 Obstipation ist definiert als eine Obstipation, die eine Anwendung von Laxantien erfordert; Grad 3 als eine Obstipation, die eine manuelle Entleerung oder einen Einlauf erfordert; Grad 4 als eine Obstruktion oder ein toxisches Megacolon. Eine Mukositis Grad 2 ist definiert als „mittelgradig“, Grad 3 als „schwer“ und Grad 4 als „lebensbedrohlich“.

2 NCI CTC Grad 3 Übelkeit ist definiert als Fehlen einer signifikanten Nahrungsaufnahme mit Erfordernis einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr. Grad 3 Erbrechen ist definiert als Auftreten von ≥6 Episoden innerhalb von 24 Stunden trotz Vorbehandlung oder Erfordernis einer intravenösen Flüssigkeitszufuhr.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Gebrauch von Javlor bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Javlor muss vor der Anwendung verdünnt werden. Javlor ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die Javlor-Infusionslösung ist ausschliesslich intravenös anzuwenden. Die Javlor-Infusionslösung muss über einen Zeitraum von 20 Minuten hinweg infundiert werden und darf nicht schnell als intravenöser Bolus injiziert werden.

Vinflunin kann über periphere Venenzugänge oder einen Zentralvenenkatheter gegeben werden. Bei einer Infusion über eine periphere Vene kann Vinflunin Venenreizungen verursachen (siehe Abschnitt 4.4). Bei kleinen oder sklerotisierten Venen, Lymphoedemen oder kürzlich erfolgter Punktion der gleichen Vene sollte vorzugsweise ein Zentralvenenkatheter verwendet werden. Zur Vermeidung von Extravasationen muss vor der Infusion unbedingt sichergestellt sein, dass die Injektionskanüle korrekt platziert ist.

Nach der Gabe von verdünntem Javlor sollten die Venen mit mindestens der gleichen Menge isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion bzw. 50 mg/ml (5%iger) Glukoselösung zur Infusion nachgespült werden. Für detaillierte Hinweise zur Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Vinca-Alkaloide.

Kürzlich aufgetretene (in den letzten 2 Wochen) oder akute schwere Infektionen.

ANC-Ausgangswert < 1.500/mm³ bei der ersten Anwendung, ANC-Ausgangswert < 1.000/mm³ bei nachfolgenden Anwendungen (siehe Abschnitt 4.4).

Thrombozytenzahl < 100.000/mm³ (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hämatologische Toxizität

Neutropenie, Leukopenie, Anämie und Thrombozytopenie sind häufig auftretende Nebenwirkungen von Vinflunin. Vor jeder neuen Vinflunin-Anwendung sollte eine ausführliche hämatologische Kontrolle einschließlich der Bestimmung des ANC-Wertes, der Thrombozyten und des Hämoglobins erfolgen (siehe Abschnitt 4.3). Die Einleitung einer Behandlung mit Vinflunin ist kontraindiziert bei Patienten mit einem

ANC-Ausgangswert <1.500/mm^3 oder einem Thrombozyten-Ausgangswert <100.000/mm^3. Für nachfolgende Anwendungen ist Vinflunin kontraindiziert bei Patienten mit einem ANC-Ausgangswert <1.000/mm^3 oder einem Thrombozyten-Ausgangswert <100.000/mm^3.
Die empfohlene Dosis sollte in Patienten mit hämatologischer Toxizität reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei 15,3% der behandelten Patienten traten Obstipationen ≥Grad 3 auf. Eine NCI CTC Grad 3 Obstipation ist definiert als eine Obstipation, die eine manuelle Entleerung oder einen Einlauf erfordert; Grad 4 Obstipation als eine Obstruktion oder ein toxisches Megacolon. Die Obstipationen sind reversibel; ihnen kann vorgebeugt werden durch spezielle diätetische Maßnahmen, inklusive einer oralen Hydratation und der Einnahme einer ballaststoffreichen Kost, sowie durch die Anwendung von Laxantien (stimulierende Laxantien oder Stuhlweichmacher) ab Tag 1 der Vinflunin- Gabe bis Tag 5 oder 7 nach jeder Vinflunin-Anwendung. Patienten mit hohem Obstipationsrisiko (Begleittherapie mit Opiaten, peritoneale Karzinome, abdominale Massen, größere Bauchoperation in der Vorgeschichte) sollten ab Tag 1 der Vinflunin-Gabe bis Tag 7 nach jeder Vinflunin-Anwendung einmal täglich morgens vor dem Frühstück ein osmotisches Laxans erhalten.
Bei einer Obstipation Grad 2 (5 Tage oder länger), die gemäß Definition eine Anwendung von Laxantien erfordert, oder einer Obstipation ≥Grad 3 (jegliche Dauer) ist eine Anpassung der Vinflunin-Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).
Bei jeglicher gastrointestinaler Toxizität ≥Grad 3 (außer Erbrechen und Übelkeit) oder bei Mukositis (Grad 2 über 5 Tage oder länger oder ≥Grad 3 jeglicher Dauer) ist eine Anpassung der Vinflunin- Dosis erforderlich. Grad 2 ist definiert als „mittelgradig“, Grad 3 als „schwer“ und Grad 4 als „lebensbedrohlich“ (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).

Herzerkrankungen

Nach der Anwendung von Vinflunin ist in wenigen Fällen eine Verlängerung des QT Intervalls beobachtet worden. Dies kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien führen, allerdings wurden bei der Vinflunin-Anwendung keine ventrikulären Arrhythmien beobachtet.
Vinflunin sollte jedoch bei Patienten mit gesteigertem Risiko für Herzrhythmusstörungen (z.B. bei Herzinsuffizienz, bei bekannter Vorgeschichte einer QT-Intervall-Verlängerung, bei Hypokaliämie) unter erhöhter Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.8). Die gleichzeitige Anwendung von zwei oder mehreren das QT/QTc-Intervall verlängernden Substanzen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
Patienten mit einem Myokardinfarkt, einer Myokardischämie oder Angina pectoris in der Vorgeschichte sollte Vinflunin nur unter erhöhter Vorsicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.8). Es können ischämische Zwischenfälle am Herzen auftreten, insbesondere bei Patienten mit Herzerkrankungen. Deshalb sollten Patienten während der Javlor-Therapie sorgfältig von einem Arzt auf Herzkomplikationen kontrolliert werden. Patienten mit Herzerkrankungen sollten unter großer Vorsicht therapiert und das Nutzen/Risiko-Verhältnis sollte regelmäßig sorgfältig überprüft werden. Im Falle des Auftretens einer kardialen Ischämie sollte eine Beendigung der Javlor-Therapie erwogen werden.

Posteriores Reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

In einigen Fällen wurde nach der Anwendung von Vinflunin ein PRES beobachtet.
Die typischen klinischen Anzeichen (mit unterschiedlichen Schweregraden) sind: neurologische Symptome (Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle, Sehstörungen), systemische Symptome (Hypertonie) und gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen).
Radiologische Anzeichen sind abnorme Veränderungen der weißen Substanz in der posterioren Hirnregion.
Der Blutdruck sollte bei Patienten, die ein PRES entwickeln, kontrolliert werden. Zur Diagnosebestätigung werden bildgebende Verfahren des Gehirns empfohlen. Klinische und radiologische Anzeichen bildeten sich üblicherweise schnell und ohne Folgeschäden nach Abbruch der Behandlung zurück. Bei Patienten, die neurologische Anzeichen für ein PRES entwickeln, sollte ein Abbruch der Vinflunin-Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Hyponatriämie

Schwere Fälle von Hyponatriämie, einschließlich derer aufgrund des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), wurden bei der Anwendung von Vinflunin beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).
Daher wird eine regelmäßige Überwachung des Natriumgehaltes im Serum während der Behandlung mit Vinflunin empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sollte die empfohlene Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung sollte die empfohlene Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten (≥75 Jahre)
Die empfohlene Dosis sollte bei Patienten ≥75 Jahre reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).
Wechselwirkungen
Zusammen mit Vinflunin sollten keine starken CYP3A4-Inhibitoren oder starken CYP3A4-Induktoren eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).
Anwendung
Die intrathekale Gabe von Javlor kann tödlich sein.
Wird über eine periphere Vene infundiert, kann Vinflunin Venenreizung folgender Schweregrade hervorrufen: Grad 1 (22% der Patienten, 14,1% der Anwendungen), Grad 2 (11% der Patienten, 6,8% der Anwendungen) oder Grad 3 (0,8% der Patienten, 0,2% der Anwendungen). In allen Fällen verschwanden die Symptome rasch und ohne Abbruch der Behandlung. Siehe Abschnitt 6.6 für Hinweise zur Anwendung.
Kontrazeption
Frauen im gebärfähigen Alter und zeugungsfähige Männer müssen während der Therapie und bis 3 Monate nach der letzten Anwendung von Vinflunin eine sichere Kontrazeption durchführen (siehe Abschnitt 4.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Studien zeigten, dass Vinflunin weder eine stimulierende Wirkung auf die Aktivität von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4 noch eine hemmende Wirkung auf CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 und CYP3A4 hat.
In-vitro-Studien zeigten, dass Vinflunin wie die anderen Vinca-Alkaloide ein Pgp-Substrat ist, jedoch mit geringerer Affinität. Das Risiko klinisch bedeutsamer Wechselwirkungen ist daher als gering einzuschätzen.
Bei Kombination von Vinflunin mit Cisplatin, Carboplatin, Capecitabin oder Gemcitabin ergaben sich keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen.
Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen bei Patienten beobachtet, die Vinflunin in Kombination mit Doxorubicin erhielten. Jedoch war diese Kombination mit einem besonders hohen Risiko für hämatologische Toxizität verbunden.
In einer Phase-I-Studie zur Wirkung von Ketoconazol (einem starken CYP3A4-Inhibitor) auf die Pharmakokinetik von Vinflunin erhöhte die kombinierte Gabe mit Ketoconazol (400 mg oral, einmal täglich über 8 Tage) die Vinflunin-Spiegel im Blut um 30% und den Spiegel des Metaboliten 4-O- Deacetyl-Vinflunin (DVFL) um 50%.
Vinflunin sollte daher nicht in Kombination mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ritonavir, Ketoconazol, Itraconazol und Grapefruitsaft) oder starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin und Hypericum perforatum (Johanniskraut)) angewandt werden, da diese Wirkstoffe die Konzentrationen von Vinflunin und DVFL erhöhen oder verringern können (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Die Anwendung von Vinflunin zusammen mit anderen das QT/QTc-Intervall verlängernden Arzneimitteln sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Vinflunin und pegyliertem/liposomalem Doxorubicin bewirken eine scheinbare Zunahme der Vinflunin-Exposition um 15 bis 30% und eine scheinbare Reduktion der Doxorubicin-AUC um den Faktor 2 bis 3. Die Konzentrationen des Doxorubicinol-Metaboliten hingegen blieben unverändert. In-vitro-Untersuchungen weisen auf einen Zusammenhang dieser Veränderungen mit der Adsorption von Vinflunin an die Liposomen und eine dadurch veränderte Verteilung beider Wirkstoffe im Blut hin. Eine kombinierte Therapie dieser Art sollte daher nur unter großer Vorsicht erfolgen.
Wechselwirkungen mit Paclitaxel und Docetaxel (CYP3 Substrate) sind nach den vorliegenden in-vitro-Daten möglich (in Form einer leichten Hemmung des Vinflunin-Metabolismus). Es liegen zur Zeit keine spezifischen klinischen Studien zu Vinflunin in Kombination mit diesen Wirkstoffen vor.
Die gleichzeitige Anwendung von Opiaten kann das Obstipations-Risiko erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen
Männer und Frauen müssen während der Therapie und in den drei Monaten nach Therapieende eine sichere Kontrazeption durchführen.
Schwangerschaft
Es liegen keine Daten zur Verwendung von Vinflunin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben Embryotoxizität und Teratogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Präklinische Untersuchungen und der Mechanismus der pharmakologischen Wirkung von Vinflunin legen nahe, dass ein Risiko für Fehlbildungen beim Fetus und Embryo besteht. Vinflunin darf daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist unbedingt erforderlich. Tritt während der Behandlung eine Schwangerschaft ein, sollte die Patientin über das mit der Behandlung verbundene Risiko einer schädigenden Wirkung für das Kind informiert und sorgfältig überwacht werden. Es sollte eine geneti-

sche Beratung erwogen werden. Auch Patienten mit Kinderwunsch nach der Therapie sollte eine genetische Beratung empfohlen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vinflunin oder die Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Wegen der möglichen stark schädigenden Wirkung von Vinflunin auf Säuglinge ist das Stillen während der Vinflunin-Behandlung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Wegen einer möglichen irreversiblen Infertilität durch die Vinflunin-Therapie sind die Patienten vor der Therapie über die Möglichkeit einer Spermakonservierung zu beraten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Javlor kann Nebenwirkungen verursachen wie Müdigkeit (sehr häufig) und Schwindel (häufig), die einen geringen bis mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben können. Patienten sollten angewiesen werden nicht am Verkehr teilzunehmen oder Maschinen zu bedienen, wenn sie irgendeine Nebenwirkung bemerken, die ihre Fähigkeiten diese Aktivitäten auszuführen beeinflussen könnte (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten behandlungsbezogenen Nebenwirkungen in den beiden Phase-II-Studien und in einer Phase-III-Studie bei Patienten mit Übergangszellkarzinom des Urothels (450 mit Vinflunin behandelte Patienten) waren: Hämatologische Störungen, hauptsächlich Neutropenie und Anämie; gastrointestinale Störungen, vor allem Obstipation, Anorexie, Übelkeit, Stomatitis/Mukositis, Erbrechen, abdominale Schmerzen und Diarrhoe; allgemeine Störungen wie Asthenie/Müdigkeit.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen, geordnet nach Klassen, Häufigkeit und Schweregrad (NCI CTC Version 2.0) aufgelistet. Die Häufigkeiten der unten aufgeführten Nebenwirkungen werden folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, <1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4: Nebenwirkungen bei Patienten mit Übergangszellkarzinom des Urothels unter Vinflininbehandlung

Systemorganklassen	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen***	***Schlechtester NCI Grad pro Patient (%)***	
			Alle Grade	***Grade 3-4***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Neutropenische Infektion	2,4	2,4
		Infektionen (viral, bakteriell, Pilze)	7,6	3,6
	Gelegentlich	Neutropenische Sepsis	0,2	0,2
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	Gelegentlich	Tumorschmerzen	0,2	0,2
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Neutropenie	79,6	54,6
		Leukopenie	84,5	45,2
		Anaemie	92,8	17,3
		Thrombozytopenie	53,5	4,9
	Häufig	Febrile Neutropenie	6,7	6,7
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit	1,3	0,2
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)[a]	0,4[b]	0,4[b]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hyponatriämie	39,8	11,7
		Verringerter Appetit	34,2	2,7
	Häufig	Dehydratation	4,4	2,0
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Insomnie	5,1	0,2
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Periphere sensorische Neuropathie	11,3	0,9
	Häufig	Synkope	1,1	1,1
		Kopfschmerzen	6,2	0,7
		Benommenheit	5,3	0,4
		Neuralgie	4,4	0,4

		Dysgeusie	3,3	0
		Neuropathie	1,3	0
	Gelegentlich	Periphere motorische Neuropathie	0,4	0
	Selten	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom[a]	0,03[b]	0,03[b]
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen	0,4	0
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Häufig	Ohrenschmerzen	1,1	0
	Gelegentlich	Schwindel	0,9	0,4
		Tinnitus	0,9	0
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie	1,8	0,2
	Gelegentlich	Myokardischaemie	0,7	0,7
		Myokardinfarkt	0,2	0,2
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertension	3,1	1,6
		Venenthrombose	3,6	0,4
		Phlebitis	2,4	0
		Hypotension	1,1	0,2
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Dyspnoe	4,2	0,4
		Husten	2,2	0
	Gelegentlich	Akutes respiratorisches Distresssyndrom	0,2	0,2
		Pharyngolaryngeale Schmerzen	0,9	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Obstipation	54,9	15,1
		Schmerzen im Abdomen	21,6	4,7
		Erbrechen	27,3	2,9
		Übelkeit	40,9	2,9
		Stomatitis	27,1	2,7
		Diarrhoe	12,9	0,9
	Häufig	Ileus	2,7	2,2
		Dysphagie	2,0	0,4
		Bukkale Erkrankungen	4,0	0,2
		Dyspepsie	5,1	0,2
	Gelegentlich	Odynophagie	0,4	0,2
		Magenbeschwerden	0,8	0
		Oesophagitis	0,4	0,2
		Zahnfleisch- erkrankungen	0,7	0
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Alopezie	28,9	Nicht zutreffend
	Häufig	Hautausschlag	1,8	0
		Urtikaria	1,1	0
		Pruritus	1,1	0
		Hyperhydrosis	1,1	0
	Gelegentlich	Trockene Haut	0,9	0
		Erythem	0,4	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Myalgie	16,7	3,1
	Häufig	Muskelschwäche	1,8	0,7
		Arthralgie	7,1	0,4
		Rückenschmerzen	4,9	0,4
		Kieferschmerzen	5,6	0
		Extremitätenschmerz	2,4	0
		Knochenschmerzen	2,9	0
		Muskuloskeletale Schmerzen	2,7	0,2
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenversagen	0,2	0,2
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie/Müdigkeit	55,3	15,8
		Reaktionen am Applikationsort	26,4	0,4
		Pyrexie	11,7	0,4
	Häufig	Brustschmerzen	4,7	0,9

		Schüttelfrost	2,2	0,2
		Schmerzen	3,1	0,2
		Oedeme	1,1	0
	Gelegentlich	Extravasation	0,7	0
Untersuchungen	Sehr häufig	Abnahme des Körpergewichts	24,0	0,4
	Gelegentlich	Erhöhte Transaminasen	0,4	0
		Zunahme des Körpergewichts	0,2	0

[a] nach Markteinführung beobachtete Nebenwirkungen

[b] Häufigkeiten basierend auf klinischen Studien die mit anderen Tumorentitäten (nicht Übergangszellkarzinom des Urothels) durchgeführt wurden

Nebenwirkungen bei allen Indikationen

Nachfolgend sind Nebenwirkungen, die bei Patienten mit Übergangszellkarzinom des Urothels und bei Patienten mit anderen nicht-indikationsbezogenen Erkrankungen aufgetreten sind, sowie potentiell schwere Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen, die zu den Klasseneffekten der Vinca-Alkaloide gehören, aufgeführt:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Eine Neutropenie Grad 3/4 trat bei 43,8% der Patienten auf. Seltener waren schwere Anämien und Thrombozytopenien (8,8% bzw. 3,1%). Febrile Neutropenien, definiert als ANC < 1.000/mm^3 und Fieber unbekannten Ursprungs mit Temperatur ≥38.5°C ohne klinisch/mikrobiologisch dokumentierte Infektion (NCI CTC Version 2.0), wurden bei 5,2% der Patienten beobachtet. Infektionen mit einer Neutropenie Grad 3/4 wurden bei 2,8% der Patienten beobachtet.

Insgesamt 8 Patienten (0,6% der behandelten Population) starben an Infektionen, die als Komplikationen im Rahmen einer Neutropenie auftraten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Obstipation ist ein Klasseneffekt der Vinca-Alkaloide: 11,8% der Patienten hatten während der Vinflunin-Behandlung schwere Obstipationen. 1,9% der Patienten entwickelten einen Ileus Grad 3/4, der unter medizinischer Behandlung reversibel war. Die Obstipation sollte medizinisch behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Periphere sensorische Neuropathien sind ein Klasseneffekt der Vinca-Alkaloide. Eine Ausprägung vom Grad 3 zeigten 0,6% der Patienten. Alle Neuropathien entwickelten sich im Laufe der Studie zurück.

Seltene Fälle von Posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom wurden berichtet (PRES; siehe Abschnitt 4.4).

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Kardiale Wirkungen sind ein bekannter Klasseneffekt der Vinca-Alkaloide. Myokardinfarkte oder Myokardischämien traten bei 0,5% der Patienten auf. Die meisten betroffenen Patienten hatten vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen oder wiesen Risikofaktoren auf. Ein Patient starb nach einem Myokardinfarkt, ein Patient an Herzstillstand.

Nach der Anwendung von Vinflunin ist in wenigen Fällen eine Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet worden.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Eine Dyspnoe trat bei 3,2% der Patienten auf, war aber nur selten schwer ausgeprägt (Grad 3/4: 1,2%). Bei einem Patienten, der wegen einer nicht-indikations-bezogenen Erkrankung mit Vinflunin behandelt wurde, wurden Bronchospasmen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Vinflunin-Überdosierung wirkt hauptsächlich toxisch durch eine Knochenmarksuppression, was das Risiko schwerer Infektionen mit sich bringt. Es ist kein Antidot im Falle einer Vinflunin-Überdosierung bekannt. Bei Vinflunin-Überdosierung sollte der Patient in einer auf solche Fälle spezialisierten Einrichtung untergebracht und die Vitalzeichen des Patienten fortlaufend überwacht werden. Weiterhin sollten adäquate Maßnahmen wie Bluttransfusionen, die Gabe von Antibiotika und Wachstumsfaktoren ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Vinka-Alkaloide und Analoga, ATC-Code: L01CA05

Wirkmechanismus
Vinflunin bindet an Tubulin an oder in der Nähe von Vinca-Bindungsstellen und verhindert somit die Polymerisation zu Mikrotubuli. Vinflunin bewirkt in der Folge eine Suppression der Filamentbewegung (Treadmilling), eine Störung der Dynamik der Mikrotubuli, eine Inhibierung der Mitose und eine Induktion der Apoptose. Vinflunin zeigt in-vivo eine signifikante antitumorale Wirksamkeit gegen ein großes Spektrum humaner Mausxenotransplantate; diese Wirksamkeit ergab sich sowohl hinsichtlich der Überlebenszeitverlängerung wie auch hinsichtlich der Inhibition des Tumorwachstums.
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Eine Phase-III-Studie und zwei Phase-II-Studien belegen den Nutzen von Javlor als Second-Line-Therapie in Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels, nach Versagen einer platinhaltigen Therapie.
In den beiden multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-II-Studien wurden insgesamt 202 Patienten mit Vinflunin behandelt.
In der multizentrischen, offenen, kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie wurden 253 Patienten mit Vinflunin + BSC (beste unterstützende Therapie) und 117 Patienten mit BSC behandelt. Das mediane Gesamtüberleben betrug 6,9 Monate (Vinflunin + BSC) vs. 4,6 Monate (BSC), wobei der Unterschied jedoch keine statistische Signifikanz erreichte; die Hazard Ratio betrug 0,88 (95% Konfidenzintervall (KI) 0,69 – 1,12). Es zeigte sich jedoch ein statistisch signifikanter Einfluss auf das progressionsfreie Überleben (progression free survival, PFS). Das mediane PFS betrug 3,0 Monate (Vinflunin + BSC) gegenüber 1,5 Monaten (BSC) (p=0,0012).
Zusätzlich zeigte eine im Voraus geplante multivariate Analyse der ITT-Population für Vinflunin einen signifikanten Behandlungseffekt (p=0,036) in Bezug auf das Gesamtüberleben, wenn prognostische Faktoren (PS, viszerale Beteiligung, alkalische Phosphatasen, Hämoglobin, Beckenbestrahlung) berücksichtigt wurden; die Hazard Ratio betrug 0,77 (95% KI 0,61 – 0,98). Auch in der sogenannten geeigneten Population, aus der 13 Patienten mit klinisch signifikanten Protokollverletzungen zu Studienbeginn, die nicht für die Behandlung geeignet waren, ausgeschlossen waren, ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,040) für das Gesamtüberleben; die Hazard Ratio betrug 0,78 (95% KI 0,61 – 0,99). Diese Population wird in der Wirksamkeitsanalyse als die Population mit der höchsten Relevanz angesehen, da diese die für die Behandlung vorgesehene Population am besten repräsentiert.
Die Wirksamkeit wurde für Patienten mit oder ohne vorherige Cisplatin-Behandlung demonstriert. In der sogenannten geeigneten Population erbrachten die Subgruppenanalysen in Bezug auf eine vorangegangene Cisplatinbehandlung im Vergleich zu BSC folgende Ergebnisse für das Gesamtüberleben (overall survival, OS): HR (Hazard Ratio) (95% KI) = [0,64 (0,40 – 1,03); p=0,0821] ohne vorherige Cisplatinbehandlung; HR (95% KI) = [0,80 (0,60 – 1,06); p=0,1263] bei vorheriger Cisplatinbehandlung. Bei Berücksichtigung prognostischer Faktoren ergab sich für das OS eine HR (95% KI) von 0,53 (0,32 – 0,88) in der Subgruppe der Patienten ohne vorherige Cisplatinbehandlung (p=0,0143) und eine HR (95% KI) von 0,70 (0,53 – 0,94) in der Subgruppe der Patienten mit vorheriger Cisplatinbehandlung (p=0,0174).
Die Subgruppenanalyse zur vorangegangenen Cisplatinbehandlung im Vergleich zu BSC ergab für das progressionsfreie Überleben (PFS): HR (95% KI) = [0,55 (0,34 – 0,89); p=0,0129] ohne vorherige Cisplatinbehandlung; HR (95% KI) = [0,64 (0,48 – 0,85); p=0,0040] bei vorheriger Cisplatinbehandlung. Bei Berücksichtigung prognostischer Faktoren ergab die Analyse des PFS der Patienten in den beiden Untergruppen: HR (95% KI) = [0,51 (0,31 – 0,86); p=0,0111] ohne vorherige Cisplatinbehandlung bzw. HR (95% KI) = [0,63 (0,48 – 0,84); p=0,0016] bei vorheriger Cisplatinbehandlung.
Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Javlor eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Harnleiter- und Blasenkarzinom und der Behandlung von Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Vinflunin weist in dem bei Krebspatienten untersuchten Dosisbereich (30 mg/m^2 bis 400 mg/m^2) eine lineare Pharmakokinetik auf.
Der Vinflunin-Exposition (AUC) korreliert signifikant mit dem Schweregrad der Leukopenie, der Neutropenie und dem Müdigkeitsgrad.
Verteilung
Die Bindung an Plasmaproteine im menschlichen Organismus ist mäßig ausgeprägt (67,2 $\pm$ 1,1%). Das Verhältnis von Plasmakonzentration zur Gesamtblutkonzentration beträgt 0,80 $\pm$ 0,12. Vinflunin bindet vor allem an HDL-Lipoproteine und Serumalbumin. In dem im Patienten beobachteten Konzentrationsbereich ist die Proteinbindung von Vinflunin nicht sättigbar. Die Bindung an Alpha-1- saures Glykopro-

tein und Thrombozyten ist vernachlässigbar gering (<5%). Das terminale Verteilungsvolumen ist mit 2.422 ± 676 Litern (ungefähr 35 l/kg) groß, was auf eine extensive Gewebeverteilung schließen lässt.

Biotransformation

Alle identifizierten Metaboliten außer 4-O-Deacetyl-Vinflunin (DVFL) werden durch das Cytochrom-CYP3A4-Isoenzym gebildet. DVFL ist der einzige aktive Metabolit und der Hauptmetabolit im Blut und wird durch multiple Esterasen gebildet.

Elimination

Die Elimination von Vinflunin folgt einem exponentiell abfallenden Konzentrationsverlauf höherer Ordnung mit einer terminalen Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von ungefähr 40 Stunden. DVFL wird langsam gebildet und wird langsamer eliminiert als Vinflunin ($t_{1/2}$ von ungefähr 120 Stunden).

Die Exkretion von Vinflunin und dessen Metaboliten erfolgt über die Fäzes (2/3) und den Urin (1/3). In einer populationspharmakokinetischen Analyse mit 372 Patienten (656 pharmakokinetische Profile) betrug die Gesamtblut-Clearance 40 l/h; sie wies eine geringe Inter- und Intravariabilität auf (Varianzkoeffizienten: 25% bzw. 8%).

Pharmakokinetik in besonderen Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Bei 25 Patienten mit unterschiedlich starken Leberfunktionsstörungen war die Pharmakokinetik von Vinflunin und DVFL im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion unverändert. Dieser Befund wurde bestätigt durch eine populationspharmakokinetische Analyse (es bestand keine Beziehung zwischen der Vinflunin-Clearance und biologischen Markern der Leberfunktionsstörung). Jedoch wird bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Es wurde eine Pharmakokinetik-Studie der Phase-I durchgeführt; diese Studie untersuchte 2 Patientengruppen mit eingeschränkter Nierenfunktion, die gemäß der berechneten Creatinin- Clearance Werte (CrCl) klassifiziert wurden: Gruppe 1 (n=13 Patienten) mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (40 ml/min ≤ CrCl ≤ 60 ml/min) und Gruppe 2 (n=20 Patienten) mit schwerer Nierenfunktionsstörung (20 ml/min ≤ CrCl <40 ml/min). Das Ergebnis dieser Pharmakokinetik-Studie zeigte Hinweise auf eine Reduktion der Vinflunin-Clearance bei Vorliegen einer verringerten CrCl.

Dies ist auch durch die populationspharmakokinetische Analyse (56 Patienten mit einer CrCl zwischen 20 ml/min und 60 ml/min) bestätigt, die zeigt, dass die Vinflunin-Clearance durch die Höhe der Creatinin-*Clearance* (Formel nach Cockcroft und Gault) beeinflusst wird. Bei Patienten mit mittelgradiger und schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten (≥75 Jahre)

Eine Phase-I-Studie zur Pharmakokinetik von Vinflunin wurde bei älteren Patienten (n = 46) durchgeführt. Die Vinflunindosis wurde, wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, in 3 Altersgruppen angepasst:

Alter (Jahre)	***Anzahl der Patienten***	***Vinflunin (mg/m²)***
[70 – 75[	17	320
[75 – 80[	15	280
≥80	14	250

Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit jüngeren Patienten <70 Jahre war die Vinflunin-Clearance bei Patienten ≥80 Jahre signifikant vermindert.

Die Pharmakokinetik von Vinflunin war bei Patienten 70 ≤ Alter <75 Jahre und 75 ≤ Alter <80 Jahre unverändert.

Aufgrund der Pharmakokinetik- und der Sicherheitsdaten wird eine Dosisreduktion für die Altersklassen 75 ≤ Alter <80 Jahre und Alter ≥80 Jahre empfohlen.

Für weitere Behandlungszyklen wird eine toxizitätsbedingte Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Sonstige

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigt, dass weder das Geschlecht noch der Performance Status (ECOG-Score) die Vinflunin-Clearance beeinflussen. Die Clearance ist direkt proportional zur Körperoberfläche.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bildgebende Verteilungsstudien mit radioaktivem Vinflunin in der Ratte zeigten, dass die Gewebespiegel in Lunge, Nieren, Leber, Speicheldrüsen und endokrinen Drüsen sowie im Gastrointestinaltrakt schnell auf höhere Werte als im Blut ansteigen.

Präklinische Daten zeigen für alle getesteten Spezies eine mittelgradige bis schwere Neutropenie und eine leichte Anämie. Bei Hund und Ratte traten lebertoxische Effekte auf (diese waren charakterisiert durch einen dosisabhängigen Anstieg der Lebertransaminasen und Lebernekrosen/hepatozellulären Veränderungen bei hohen Dosierungen). Diese toxischen Effekte waren dosisabhängig und nach einer

1-monatigen Erholungsphase vollständig oder teilweise reversibel. Vinflunin induzierte in Tieren keine peripheren Neuropathien.
Vinflunin zeigte im in-vivo-Mikronukleus-Test der Ratte klastogene Eigenschaften (Induzierung von Chromosomenbrüchen); im Lymphom-*Assay* der Maus (ohne metabolische Aktivierung) sind mutagene und klastogene Eigenschaften festgestellt worden.
Das kanzerogene Potenzial von Vinflunin wurde nicht untersucht.
In Reproduktionsstudien wirkte Vinflunin embryoletal und teratogen bei Kaninchen und teratogen bei der Ratte. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung der Ratte induzierte Vinflunin Fehlbildungen von Uterus und Vagina in 2 weiblichen Tieren. Vinflunin hatte schädigende Wirkungen auf die Paarung und/ oder die Nidation und ließ die Anzahl der befruchteten Eizellen deutlich abnehmen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre.
Verdünnte Lösung: Die chemische und physikalische Stabilität des verdünnten Arzneimittels wurde nachgewiesen wie folgt:

– vor Licht geschützt im Infusionsbeutel aus Polyethylen oder Polyvinylchlorid bis zu 6 Tagen im Kühlschrank (2° C – 8° C) oder bis zu 24 Stunden bei 25° C.
– unter Lichteinwirkung im Infusionsbeutel aus Polyethylen oder Polyvinylchlorid und bei 25° C bis zu 1 Stunde.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Zubereitung sofort nach Verdünnung verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2° C bis 8° C nicht überschreiten sollte, es sei denn die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Durchstechflaschen aus Glas Typ I mit grauem Butyl- oder schwarzem Chlorobutylgummistopfen mit einer Aluminiumbördelung und einem Schnappdeckel. Jede Durchstechflasche enthält entweder 2 ml (50 mg Vinflunin), 4 ml (100 mg Vinflunin) oder 10 ml (250 mg Vinflunin) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.
Packungsgrößen mit 1 und 10 Durchstechflaschen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen zur Zubereitung und Anwendung
Vinflunin ist ein zytotoxisches Arzneimittel zur Krebsbehandlung, und daher sollte Javlor, wie andere potentiell toxische Verbindungen, mit Vorsicht gehandhabt werden. Die Vorschriften für den sachgemäßen Umgang mit und die Entsorgung von Zytostatika sind einzuhalten. Bei sämtlichen Transferschritten muss unter streng aseptischen Bedingungen gearbeitet werden. Der Gebrauch einer vertikalen Laminar-Air-Flow-Bank wird empfohlen. Zubereitung und Anwendung der Javlor- Infusionslösung darf nur durch Fachpersonal erfolgen, das im Umgang mit zytotoxischen Substanzen geschult ist. Schwangeres Personal sollte nicht mit Javlor arbeiten.Es sollten geeignete Handschuhe, Augenschutz und Schutzkleidung getragen werden.
Wenn die Lösung mit der Haut in Berührung kommt, sofort gründlich mit Wasser und Seife spülen. Bei Kontakt mit der Schleimhaut gründlich mit Wasser spülen.
Verdünnung des Konzentrats
Die für die berechnete Vinflunin-Dosis erforderliche Menge Javlor (Konzentrat) sollte mit isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion in einem 100-ml-Beutel gemischt werden. Es kann auch eine 50 mg/ml (5%ige) Glukoselösung zur Infusion verwendet werden. Die verdünnte Lösung sollte bis zur Anwendung vor Licht geschützt werden (siehe Abschnitt 6.3).
Hinweise zur Anwendung
Javlor ist AUSSCHLIESSLICH zur intravenösen Anwendung bestimmt. Javlor ist nur zur einmaligen

Anwendung bestimmt.
Nach der Verdünnung des Javlor-Konzentrats wird die Infusionslösung folgendermaßen angewendet:

- Es sollte ein venöser Zugang für einen 500-ml-Beutel mit isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion oder mit einer 50 mg/ml (5%igen) Glukoselösung zur Infusion in eine große Vene, bevorzugt am oberen Teil des Unterarms oder Nutzung eines zentralvenösen Zugangs, gelegt werden. Die Venen des Handrückens und solche in Gelenknähe sollten vermieden werden
- Die intravenöse Infusion sollte begonnen werden mit der Hälfte des 500-ml-Beutels der isotonischen Natriumchloridlösung zur Infusion oder der 50 mg/ml (5%igen) Glukoselösung zur Infusion, d.h. mit 250 ml. Die Vene sollte mit frei eingestellter Infusionsgeschwindigkeit gespült werden.
- Die Javlor-Infusionslösung sollte möglichst nahe der 500-ml-Infusionslösung im Seitschluss an das Infusionssystem angeschlossen werden, damit Javlor während des Infusionsvorgangs weiter verdünnt wird.
- Die Javlor-Infusionslösung sollte über einen Zeitraum von 20 Minuten hinweg infundiert werden.
- Die Durchgängigkeit sollte häufig überprüft werden und Vorkehrungen zur Vermeidung von Extravasationen sollten während der gesamten Infusionzeit beibehalten werden.
- Nach Beendigung der Infusion sollten die restlichen 250 ml der isotonischen Natriumchloridlösung zur Infusion bzw. der 50 mg/ml (5%igen) Glukoselösung zur Infusion mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 300 ml/h infundiert werden. Nach der Anwendung von Javlor-Infusionslösung sollten die Venen immer mit mindestens der gleichen Menge an isotonischer Natriumchloridlösung zur Infusion bzw. 50 mg/ml (5%iger) Glukoselösung zur Infusion nachgespült werden.

Entsorgung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen für zytotoxische Arzneimittel zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/09/550/001-012

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. September 2009

10. Stand der Information

Juni 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.