



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº

0 8 4 9

BUENOS AIRES, **23 ENE 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014571-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada JAVLOR / VINFLUNINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, 50 mg/2 ml y 250 mg/10 ml de VINFLUNINA DITARTRATO (equivalente a 25 mg/ml de Vinflunina en ambas presentaciones), aprobada por Certificado Nº 55.653.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°

0 8 4 9

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 217 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada JAVLOR / VINFLUNINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, 50 mg/2 ml y 250 mg/10 ml de VINFLUNINA DITARTRATO (equivalente a 25 mg/ml de Vinflunina en ambas presentaciones), aprobada por Certificado N° 55.653 y Disposición N° 3549/10, propiedad de la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 53, para los prospectos y de fojas 54 a 74, para la información para el paciente.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

0849

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3549/10 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 19 y la información para el paciente autorizada por las fojas 54 a 60, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.653 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014571-14-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

0849

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

J /



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **0849** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.653 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: JAVLOR / VINFLUNINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, 50 mg/2 ml y 250 mg/10 ml de VINFLUNINA DITARTRATO (equivalente a 25 mg/ml de Vinflunina en ambas presentaciones).

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3549/10.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-022297-09-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 0528/14.	Prospectos de fs. 3 a 53, corresponde desglosar de fs. 3 a 19. Información para el paciente de fs. 54 a 74, corresponde desglosar de fs. 54 a 60.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.653 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**23-ENE-2015**.

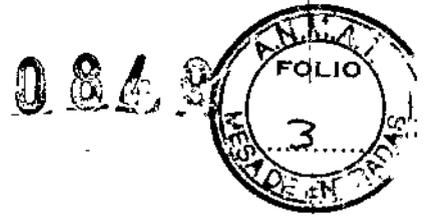
Expediente Nº 1-0047-0000-014571-14-1.

DISPOSICIÓN Nº

0849

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

**JAVLOR 50 mg- 250 mg
VINFLUNINA 25 mg/ml
SOLUCIÓN INYECTABLE**

**INDUSTRIA FRANCESA
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

COMPOSICIÓN

Cada vial de 50 mg contiene:

Vinflunina ditartrato (Vinflunina base): 68,35 mg

Excipiente: Agua para inyectables c.s.p: 2,00 ml

Cada vial de 250 mg contiene:

Vinflunina ditartrato (Vinflunina base): 341,75 mg

Excipiente: Agua para inyectables c.s.p: 10,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico (Código ATCL01CA05)

INDICACIONES

Javlor está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado o metastásico de células transicionales del tracto urotelial en los que haya fracasado un tratamiento previo que incluyera derivados del platino.

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de vinflunina en pacientes con estadio funcional ≥ 2 .

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo farmacoterapéutico: Alcaloides de la vinca y análogos, código ATC: L01CA05

Mecanismo de acción:

La vinflunina se une a la tubulina en los lugares de unión de la vinca o en sus proximidades inhibiendo su polimerización en microtúbulos, lo que conduce a la supresión del fenómeno denominado "treadmilling" (flujo de subunidades de los filamentos y microtúbulos a lo largo de los polímeros), alteración de la dinámica de los microtúbulos, detención de la mitosis y apoptosis. *In vivo*, la vinflunina presenta una actividad antitumoral significativa contra un amplio espectro de xenoinjertos humanos en ratones, tanto por lo que respecta a prolongación de supervivencia como a la inhibición del crecimiento del tumor.

Clínica, eficacia y seguridad:

Un ensayo de fase III y dos de fase II justifican el uso de Javlor para el tratamiento del carcinoma avanzado o metastásico de células transicionales del urotelio como tratamiento de segunda línea tras el fracaso de un régimen previo que haya incluido derivados del platino.

En los dos ensayos clínicos de fase II, multicéntricos, abiertos, con un único brazo de tratamiento, fueron tratados con vinflunina un total de 202 pacientes.

En el ensayo clínico de fase III, multicéntrico, abierto y controlado, 253 pacientes fueron aleatorizados a recibir vinflunina + mejor tratamiento de soporte (MTS) y 117 al brazo de MTS.

La mediana de supervivencia global fue de 6,9 meses (vinflunina + MTS) frente a 4,6 meses (MTS), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa: Cociente de riesgo de 0,88 (IC 95% 0,69; 1,12). Sin embargo, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP). La mediana de SLP fue de 3,0 meses (vinflunina + MTS) frente a 1,5 meses (MTS) ($p=0,0012$).

Además, un análisis multivariante especificado realizado en la población ITT demostró que la vinflunina tenía un efecto estadísticamente significativo ($p = 0,036$) en términos de supervivencia global cuando los

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN M. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 1089
APODERADO

factores pronósticos (estado funcional, afectación visceral, fosfatasas alcalinas, hemoglobina, irradiación pélvica) eran considerados; cociente de riesgo 0,77 (IC 95% 0,61; 0,98). También se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global ($p = 0,040$) también se observó en la población elegible (que excluyó a 13 pacientes con violaciones del protocolo en la fase inicial clínicamente significativas, y que no eran candidatos para el tratamiento); cociente de riesgo de 0,78 (IC 95% 0,61; 0,99). Ésta se considera la población más relevante para el análisis de eficacia, ya que es la que refleja más adecuadamente la población propuesta para el tratamiento.

La eficacia fue demostrada en ambos pacientes con o sin uso previo de cisplatino.

En la población elegible, al hacer un análisis por subgrupos según el uso previo de cisplatino frente a MTS en la supervivencia global (SG) se observó un cociente de riesgo (IC 95%) = [0,64 (0,40 - 1,03); $p = 0,0821$] en ausencia de tratamiento previo con cisplatino, y un cociente de riesgo (IC 95%) = [0,80 (0,60 - 1,06), $p = 0,1263$] cuando se había administrado previamente cisplatino. Cuando se realizó un ajuste en función de factores pronóstico, el análisis de SG en los subgrupos de pacientes con o sin uso previo de cisplatino mostraron un cociente de riesgo (IC 95%) = [0,53 (0,32 - 0,88), $p = 0,0143$] y un cociente de riesgo (95% IC) = [0,70 (0,53 - 0,94), $p = 0,0174$], respectivamente.

En el análisis de subgrupos según el uso previo de cisplatino frente a MTS para la supervivencia libre de progresión (SLP), los resultados fueron: cociente de riesgo (95% IC) = [0,55 (0,34 - 0,89), $p = 0,0129$], en ausencia de tratamiento previo con cisplatino, y un cociente de riesgo (IC 95%) = [0,64 (0,48 - 0,85), $p = 0,0040$] cuando se había administrado previamente cisplatino. Cuando se realizó un ajuste en función de los factores de pronóstico, el análisis de SLP en los subgrupos de pacientes con o sin uso previo de cisplatino mostró un cociente de riesgo (IC 95%) = [0,51 (0,31 - 0,86), $p = 0,0111$] y un cociente de riesgo (95% IC) = [0,63 (0,48 - 0,84), $p = 0,0016$], respectivamente.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de vinflunina es lineal en el intervalo de dosis administradas (desde 30 mg/m² hasta 400 mg/m²) en pacientes con cáncer.

La exposición sanguínea a vinflunina (AUC) se correlacionó de forma significativa con la gravedad de la leucopenia, neutropenia y cansancio.

Distribución

Vinflunina se une de forma moderada a proteínas plasmáticas humanas ($67,2 \pm 1,1\%$) con una relación entre concentración plasmática y en sangre total de $0,80 \pm 0,12$. Las proteínas que intervienen en la unión son principalmente lipoproteínas de alta densidad y albúmina sérica, siendo la unión no saturable en el intervalo de concentraciones de vinflunina observado en pacientes. La unión a la alfa-1 glicoproteína ácida y a las plaquetas es insignificante ($< 5\%$).

El volumen terminal de distribución es elevado, $2,422 \pm 676$ litros (aproximadamente 35 l/kg), lo que sugiere una extensa distribución en los tejidos.

Metabolismo

Todos los metabolitos identificados son producidos por el isoenzima CYP3A4 del citocromo, excepto en el caso de 4-O-desacetilvinflunina (DVFL), el único metabolito activo y principal metabolito en la sangre, se produce tras la acción de múltiples esterasas.

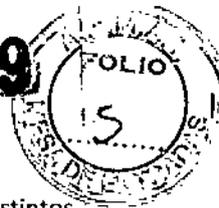
Eliminación

Vinflunina se elimina siguiendo una disminución de la concentración multiexponencial, con una vida media terminal ($t_{1/2}$) cercana a 40 h. DVFL se forma lentamente y se elimina más lentamente que vinflunina ($t_{1/2}$ de aproximadamente 120 h).

Vinflunina y sus metabolitos son excretados a través de las heces (2/3) y la orina (1/3).

En un análisis farmacocinético poblacional en 372 pacientes (656 perfiles farmacocinéticos), el clearance en sangre total fue de 40 l/h con una variabilidad inter e intraindividual baja (25% y 18%, respectivamente, expresada como coeficiente de variación).

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 6.123
APODERADO



Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se observó ningún cambio en la farmacocinética de vinflunina y DVFL en 25 pacientes con distintos grados de alteración de la función hepática, en comparación con pacientes con función hepática normal. Esta observación se confirma posteriormente por el análisis farmacocinético poblacional (ausencia de relación entre el clearance de vinflunina y los marcadores biológicos de alteración de la función hepática). Sin embargo, se recomienda realizar un ajuste de la dosis en pacientes con alteración de la función hepática. (Ver posología y forma de administración).

Insuficiencia renal

Se realizó un estudio farmacocinético de fase I en 2 grupos de pacientes con insuficiencia renal clasificados según los valores calculados del *clearance* de creatinina (CrCl): grupo 1 (n=13 pacientes) con insuficiencia moderada ($40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$) y grupo 2 (n=20 pacientes) con insuficiencia grave ($20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$). Los resultados farmacocinéticos de este estudio indicaron una reducción del *clearance* de vinflunina cuando disminuye el *clearance* de creatinina. Estos datos han sido confirmados posteriormente por el análisis de farmacocinética poblacional (56 pacientes con CrCl entre 20 ml/min y 60 ml/min), demostrando que el *clearance* de vinflunina está influenciado por el valor del *clearance* de creatinina (fórmula de Cockcroft y Gault). Se recomienda realizar ajustes de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave posología y forma de administración).

Pacientes de edad avanzada (≥ 75 años)

Se realizó un estudio farmacocinético de fase I con vinflunina en pacientes de edad avanzada (n=46). La dosis de vinflunina se ajustó en función de 3 grupos de edad como se muestra a continuación:

Edad (a)	Cantidad de pacientes	Vinflunina (mg/m^2)
[70 – 75]	17	320
[75 – 80]	15	280
≥ 80	14	250

El *clearance* de la vinflunina estaba significativamente disminuido en pacientes ≥ 80 años comparado con un grupo control de pacientes más jóvenes < 70 años.

La farmacocinética de vinflunina no fue modificada para los pacientes de $70 \leq \text{edad} < 75$ años y $75 \leq \text{edad} < 80$ años.

Basándose tanto en la farmacocinética como en los datos de seguridad, se recomienda reducir la dosis en los grupos de edad avanzada: $75 \leq \text{edad} < 80$ años; y edad ≥ 80 años.

Para los demás ciclos, la dosis debe ajustarse en caso de toxicidad (ver posología).

Otros

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, ni el género ni el estado funcional (escala ECOG) influyeron en el *clearance* de vinflunina que es directamente proporcional al área de superficie corporal.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de distribución con imágenes después de la administración de vinflunina radiactiva pusieron de manifiesto que en pulmones, riñones, hígado, glándulas salivares y endocrinas y tracto gastrointestinal se alcanzaban rápidamente niveles más altos del compuesto que en sangre.

Los datos preclínicos mostraron la presencia de neutropenia de moderada a grave y anemia leve en todas las especies estudiadas, con toxicidad hepática en perros y ratas (caracterizada por aumentos dosis dependiente en las transaminasas hepáticas y necrosis hepática/alteraciones hepatocelulares a altas dosis). Estos efectos tóxicos fueron dosis dependiente y completa o parcialmente reversibles tras un período de recuperación de un mes. Vinflunina no produjo neuropatía periférica en animales.

Vinflunina demostró ser clastogénica (induce rotura cromosómica) en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratas así como mutagénica y clastogénica en el ensayo de mutación de la células de linfoma de ratón (sin activación metabólica).

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de vinflunina.

En estudios de reproducción, vinflunina mostró ser embrioletal y teratogénica en conejos y teratogénica en ratas.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BANELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.485
APODERADO



Durante el estudio realizado en ratas sobre el desarrollo pre y postnatal, vinflunina indujo malformaciones del útero y vagina en 2 hembras, afectó negativamente al apareamiento y/o la implantación del óvulo y disminuyó de forma importante el número de concepciones.

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN- MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con vinflunina debe iniciarse bajo la responsabilidad de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia antineoplásica y se limita a unidades especializadas en la administración de quimioterapia citotóxica.

Antes de cada ciclo, deberá realizarse un recuento sanguíneo completo para comprobar el valor del recuento absoluto de neutrófilos (RAN), plaquetas y hemoglobina ya que la neutropenia, la trombocitopenia y la anemia son reacciones adversas que se producen de forma frecuente a consecuencia del tratamiento con vinflunina.

Posología

La posología recomendada es de 320 mg/m² de vinflunina, administrados en forma de perfusión intravenosa de 20 minutos de duración cada 3 semanas.

En pacientes con estadio funcional de la OMS/ECOG igual a 1 ó 0 e irradiación pélvica previa, el tratamiento debe iniciarse a la dosis de 280 mg/m². En ausencia de cualquier toxicidad hematológica durante el primer ciclo que pueda ocasionar retrasos en el tratamiento o reducción de dosis, se aumentará la dosis hasta un máximo de 320 mg/m² administrados cada 3 semanas en los ciclos posteriores.

Retraso o discontinuación de la dosis debido a toxicidad.

Tabla N°1: Retraso de la dosis para los ciclos subsiguientes debido a toxicidad

Toxicidad	Día 1 de la administración del tratamiento
Neutropenia (RAN < 1000/mm ³) o Trombopenia (plaquetas < 100000/mm ³)	<ul style="list-style-type: none"> - Retrasar hasta la recuperación (RAN ≥ 1000/mm³ y plaquetas ≥ 100000/mm³ y ajustar a la dosis en caso de ser necesario (ver tabla N°2) - Discontinuación si la recuperación no se produce dentro de 2 semanas
Toxicidad en órganos: moderada, grave o con riesgo de vida	<ul style="list-style-type: none"> - Retrasar hasta la recuperación a toxicidad leve o ninguna, o al estado inicial de nivel basal y ajustar la dosis en caso de ser necesario (ver tabla N°2) - Discontinuación si la recuperación no se produce dentro de las 2 semanas
Isquemia cardíaca en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho	<ul style="list-style-type: none"> - Discontinuación

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
 PIERRE FABRE MEDICAMENT
 Dr. RUBEN A. BENELBAS
 DIRECTOR TÉCNICO
 M. N. 9.189
 APODERADO

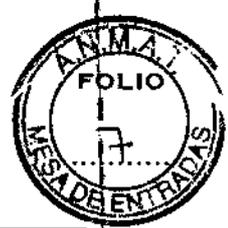


Tabla N°2: Ajuste de la dosis debido a toxicidad

Toxicidad (CTC del NCI V2.0)*	Ajuste de dosis				
	Dosis inicial de vinflunina de 320 mg/m ²			Dosis inicial de vinflunina de 280 mg/m ²	
	Primer evento	2º evento consecutivo	3º evento consecutivo	Primer evento	2º evento consecutivo
Neutropenia de Grado 4 (RAN <500/mm ³) >7días	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Interrupción definitiva del tratamiento	250 mg/m ²	Interrupción definitiva del tratamiento
Neutropenia febril (RAN <1.000/mm ³ y fiebre ≥38,5 C)					
Mucositis o estreñimiento de Grado 2≥5 días o ≥3 de cualquier duración ¹					
Cualquier otra toxicidad de Grado ≥3 (grave o con amenaza de vida) (excepto vómitos y náuseas ² de Grado 3)					

* Instituto Nacional del Cáncer, Criterio de Toxicidad Frecuente Versión 2.0 (CTC del NCI v 2.0)

¹ La constipación de Grado 2 según los CTC del NCI se define como un cuadro que requiere laxantes. El grado 3 como un estreñimiento grave que requiere evacuación manual o enema. El Grado 4 como una obstrucción o megacolon tóxico. La mucositis de Grado 2 se define como "moderada", de Grado 3 como "severa" y de Grado 4 como "con riesgo de vida"

² Las náuseas de Grado 3 según los CTC del NCI se definen como ingesta no significativa, que requiere líquidos IV. Los vómitos de Grado 3 como ≥ 6 episodios en 24 horas durante el pretratamiento; o necesidad de líquidos IV.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Se completó un estudio de fase I de farmacocinética y tolerabilidad en pacientes con funciones hepáticas alteradas (ver Farmacocinética)

La farmacocinética de vinflunina no se ve modificada en estos pacientes, a pesar de ello, y debido principalmente a modificaciones de los parámetros biológicos hepáticos tras la administración de vinflunina (gama-glutamil transferasas (GGT), transaminasas, bilirrubina), se han establecido las siguientes recomendaciones de dosis:

- No se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes:

- Con un tiempo de Protrombina > 70% VN (Valor Normal) y que presentan por lo menos uno de los siguientes criterios: [ULN (Límite Superior Normal) < Bilirrubina ≤ 1.5 x ULN y/o 1.5xULN < Transaminasas ≤ 2.5xULN y/o ULN < GGT ≤ 5xULN].
- Con Transaminasas ≤ 2.5xULN < 5xULN sólo en caso de metástasis hepática)

- La dosis recomendada de vinflunina es 250 mg/m² administrada una vez cada 3 semanas en pacientes con trastorno leve de la función hepática (grado A Child-Pugh) o en pacientes con tiempo de Protrombina ≥ 60% NV y 1.5xULN < Bilirrubina ≤ 3xULN y que presentan por lo menos uno de los siguientes criterios: [transaminasas > ULN y/o GGT > 5xULN].

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 183
APODERADO



0849

- La dosis recomendada de vinflunina es de 200 mg/m² administrada una vez cada 3 semanas en pacientes con trastorno moderado de la función hepática (grado B Child-Pugh) o en pacientes con un tiempo de Protrombina ≥ 50% NV y Bilirrubina > 3xULN y Transaminasas > ULN y GGT > ULN.

Vinflunina no ha sido evaluada en pacientes con trastorno severo de la función hepática (grado C Child-Pugh), o en pacientes con un tiempo de Protrombina <50% NV o con Bilirrubina > 5xULN o con Transaminasas aisladas > 2.5xULN (≥ 5xULN sólo en caso de metástasis hepáticas) o con GGT > 15xULN.

Insuficiencia renal

Durante los ensayos clínicos, se incluyeron y trataron a la dosis recomendada pacientes con valores de CrCl (aclaramiento de creatinina) > 60 ml/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (40 ml/min ≤ CrCl ≤ 60 ml/min), la dosis recomendada es de 280 mg/m² administrada una vez cada 3 semanas

En pacientes con insuficiencia renal grave (20 ml/min ≤ CrCl < 40 ml/min), la dosis recomendada es de 250 mg/m² cada 3 semanas (ver farmacocinética).

Para los otros ciclos, la dosis deben ajustarse en caso de toxicidades, tal como se muestra en la tabla N° 3.

Pacientes de edad avanzada (≥ 75 años)

No se requiere ninguna modificación de la dosis relacionada con la edad en pacientes menores de 75 años (ver Farmacocinética)

La dosis recomendada en pacientes de por lo menos 75 años son las siguientes:

- En pacientes de por lo menos 75 años de edad pero menores a 80 años, la dosis de vinflunina que debe administrarse es de 280mg/m² cada 3 semanas.
- En pacientes de 80 años de edad o mayores, la dosis de vinflunina que debe administrarse es de 250 mg/m² cada 3 semanas.

Para los otros ciclos, la dosis debe ser ajustada en caso de toxicidades, tal como se muestra en la tabla 3

Tabla3: Ajuste de la dosis debido a toxicidad en pacientes con trastornos de la función renal o en pacientes de edad avanzada

Toxicidad (CTC del NCI 2.0*)	Ajuste de dosis			
	Dosis inicial de Vinflunina 280mg/m ²		Dosis inicial de Vinflunina 250mg/m ²	
	Primer evento	Segundo evento	Primer evento	Segundo evento
Neutropenia grado 4 (RAN <500/mm ³) >7días				
Neutropia febril (RAN <1000/mm ³) y fiebre 38.5°C				
Mucositis o estreñimiento grado 2 ≥ 5 días o grado ≥ 3 cualquier duración ¹	250mg/m ²	Discontinuación definitiva del tratamiento	225mg/m ²	Discontinuación definitiva del tratamiento
Cualquier otra toxicidad de grado ≥ 3 (grave o con riesgo de vida) (excepto grado 3 vómitos o náuseas) ²				

* Instituto Nacional del Cáncer, Criterio de Toxicidad Frecuente Versión 2.0 (CTC del NCI v 2.0)

¹La constipación de Grado 2 según los CTC del NCI se define como un cuadro que requiere laxantes. El grado 3 como un estreñimiento grave que requiere evacuación manual o enema. El Grado 4 como una

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
 PIETRE FABRE MEDICAMENT
 Dr. RUBEN A. BENELBAS
 DIRECTOR TÉCNICO
 M. N. B. 133
 APODERADO

084



obstrucción o megacolon tóxico. La mucositis de Grado 2 se define como "moderada", de Grado 3 como "severa" y de Grado 4 como "con riesgo de vida"

² Las náuseas de Grado 3 según los CTC del NCI se definen como ingesta no significativa, que requiere líquidos IV. Los vómitos de Grado 3 como ≥ 6 episodios en 24 horas durante el pretratamiento; o necesidad de líquidos IV.

Población pediátrica

Javlor no tiene ninguna indicación adecuada para su uso en niños.

FORMA DE ADMINISTRACION

Javlor debe diluirse antes de su administración.

Javlor es para un solo uso.- Ver Precauciones para el uso de la solución diluida

Javlor SÓLO DEBE administrarse por vía intravenosa.

La administración de Javlor por vía intratecal puede producir la muerte.

Javlor debe administrarse mediante una perfusión intravenosa de 20 minutos y NO debe administrarse en forma de bolus intravenoso rápido.

Para la administración de vinflunina pueden usarse tanto vías periféricas como un catéter central. Cuando se perfunde a través de una vena periférica, vinflunina puede provocar irritación venosa. En caso de venas pequeñas o esclerosadas, linfodema, venopunción reciente en la misma vena, es preferible el uso de un catéter central. Para evitar extravasaciones, es importante asegurarse que la aguja se ha introducido correctamente antes de iniciar la perfusión.

Para irrigar la vena, la administración de la solución diluida de Javlor debe ir siempre seguida de la administración de como mínimo un volumen igual de solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%).

Ver las instrucciones detalladas de administración en precauciones

Medicación concomitante recomendada

Para evitar el estreñimiento, se recomienda tomar laxantes y adoptar medidas dietéticas como la hidratación oral desde el día 1 hasta el día 5 ó 7 posterior a cada administración de vinflunina (**ver advertencias**).

Precauciones generales para la preparación y administración

Vinflunina es un medicamento antineoplásico citotóxico y, como sucede con otros compuestos potencialmente tóxicos, Javlor debe manipularse con precaución. Deben tenerse en cuenta los procedimientos para la correcta manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos. Todos los procedimientos de transferencia requieren el seguimiento estricto de técnicas asépticas, usando preferentemente una cabina de seguridad de flujo laminar vertical. Javlor solución para perfusión únicamente puede ser preparado y administrado por personal con la formación adecuada y experiencia en las técnicas de manipulación de agentes citotóxicos. Las mujeres de la plantilla del hospital que estén embarazadas no deben manipular Javlor.

Se recomienda el uso de guantes, gafas protectoras y ropa protectora.

En caso de contacto con la piel, se lavará el área afectada inmediata y abundantemente con agua y jabón.

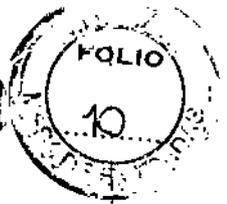
En caso de contacto con las membranas mucosas, éstas deben lavarse a fondo con abundante agua.

Dilución del concentrado

El volumen de Javlor (concentrado) correspondiente a la dosis calculada de vinflunina debe mezclarse en una bolsa de 100 ml de solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). También puede utilizarse solución para infusión de glucosa 50mg/ml (5%). La solución diluida debe protegerse de la luz hasta su administración.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.788
APODEFADO

0849



Forma de administración

Para uso **SÓLO** por vía intravenosa.

Tras la disolución del concentrado de Javlor, la solución para perfusión de Javlor se administrará de la forma siguiente:

- Se establecerá un acceso venoso para una bolsa de 500 ml de solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%). preferentemente en una vena grande en la parte superior del antebrazo o utilizando una vía venosa central.
- Deben evitarse las venas del dorso de la mano y las cercanas a las articulaciones.
- La perfusión intravenosa debe iniciarse con la mitad de una bolsa de 500 ml de solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%), es decir, 250 ml, a una velocidad de flujo adecuada para irrigar la vena.
- La solución para perfusión de Javlor debe profundirse mediante un dispositivo de infusión intravenosa en "Y" en el puerto más cercano posible a la bolsa de 500 ml para diluir más el medicamento durante la administración.
- La solución para perfusión de Javlor debe profundirse durante 20 minutos
- Se controlará la ausencia de obstrucción frecuentemente y se deberán mantener las precauciones de extravasación a lo largo de la perfusión.
- Una vez terminada la perfusión con Javlor, los 250 ml restantes de la bolsa con solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o con solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%) deben profundirse a un flujo de 300 ml/h. Para irrigar la vena, la administración de Javlor debe ir siempre seguida por la administración de al menos un volumen igual de solución para infusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de solución para infusión de glucosa 50 mg/ml (5%).

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local relativa a la eliminación de medicamentos citotóxicos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a otros alcaloides de la vinca.

Infección grave actual o reciente (menos de 2 semanas)

Recuentos basales RAN < 1.500/mm³ para la primera administración, RAN correspondiente al nivel basal < 1000/mm³ para administraciones subsiguientes.

Plaquetas < 100.000 / mm³

Lactancia (Ver Advertencias y precauciones)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en Forma de Administración

Solución diluida: Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso para el medicamento diluido como se indica a continuación:

- protegida de la luz, en bolsas de perfusión de polietileno o de cloruro de polivinilo durante períodos de hasta 6 días en nevera (2°C – 8 °C) o hasta 24 horas a 25°C.
- expuesta a la luz en equipos de perfusión de polietileno o cloruro de polivinilo a 25°C durante un período de hasta 1 hora.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente después de la dilución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento de la solución en uso antes de la administración son responsabilidad del usuario y no deberían superar normalmente las 24 horas a 2–8°C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Embarazo

No hay datos disponibles relativos al uso de vinflunina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y teratogenicidad. Teniendo en cuenta los resultados de los estudios en animales y la acción farmacológica del medicamento, existe un potencial riesgo de que se produzcan anomalías embrionarias y fetales.

Por lo tanto, no debe utilizarse vinflunina durante el embarazo a no ser que sea estrictamente necesario. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre el riesgo para el

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.183
APODERADO

bebé y deberá hacer un cuidadoso seguimiento. Debe considerarse la posibilidad de asesoramiento genético. El asesoramiento genético se recomienda también en pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento.

Anticoncepción en hombres y mujeres:

Tanto pacientes hombres como mujeres deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas hasta tres meses después de la finalización del tratamiento.

Fertilidad:

Se debe pedir consejo sobre la conservación del esperma debido a la posibilidad de infertilidad irreversible producida por el tratamiento con vinflunina.

Lactancia

Se desconoce si vinflunina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Puesto que se pueden producir efectos adversos en los niños, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con vinflunina.

Población pediátrica

Javlor no tiene ninguna indicación adecuada para su uso en niños.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Javlor puede producir efectos adversos tales como fatiga (muy frecuentes) y mareos (frecuentes) que pueden afectar a la influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas de forma leve a moderada. Debe advertirse a los pacientes que no deben conducir o utilizar máquinas si sufren algún efecto adverso que pueda afectar a su capacidad para llevar a cabo estas actividades.

Toxicidad hematológica

La neutropenia, la leucopenia, la anemia y la trombocitopenia son reacciones adversas frecuente a vinflunina. Debe realizarse una adecuada evaluación del recuento sanguíneo completo para comprobar el valor del RAN, plaquetas y hemoglobina antes de la administración de vinflunina en perfusión.

El inicio de vinflunina está contraindicado en pacientes con RAN basal $< 1.500/\text{mm}^3$ o plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$. Para administraciones subsiguientes, la vinflunina esta contraindicada en pasientes con RAN $< 1.000/\text{mm}^3$ y/o las plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$.

La dosis recomendada debe reducirse en pacientes con toxicidad hematológica de **(ver posología)**

Trastornos gastrointestinales

La constipación de grado ≥ 3 se produjo en el 15,3% de los pacientes tratados. La constipación de grado 3 según los CTC del NCI se define como un estreñimiento grave que requiere evacuación manual o enema, la constipación de Grado 4 como una obstrucción o mega colon tóxico. La constipación es reversible y se puede evitar con medidas dietéticas tales como la hidratación oral o la ingesta de fibras y mediante la administración de laxantes tales como laxantes estimulantes o ablandadores fecales desde el día 1 hasta el día 5 ó 7 del ciclo de tratamiento. Los pacientes con alto riesgo de constipación (tratamiento concomitante con opiáceos, carcinomas peritoneales, masas abdominales, cirugía abdominal mayor previa) deben ser medicados con un laxante osmótico desde el día 1 hasta el día 7 administrado una vez por día en la mañana antes del desayuno.

En caso de constipación de Grado 2, definida como aquella que requiere laxantes durante más de 5 días o más o de Grado ≥ 3 de cualquier duración, la dosis de vinflunina debe ser ajustada" (ver posología).

En caso de cualquier toxicidad gastrointestinal de Grado ≥ 3 (excepto vómitos o náuseas) o de mucositis (Grado 2 durante 5 días o más o Grado ≥ 3 de cualquier duración) se requiere el ajuste de la dosis. El Grado 2 se define como "moderado", el Grado 3 como "severo" y el Grado 4 como "con riesgo de vida" (ver posología).

Trastornos cardíacos

Se han observado pocas prolongaciones del intervalo QT después de la administración de vinflunina. Este efecto puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares a pesar de que no se observó ninguna arritmia ventricular con vinflunina. Sin embargo, vinflunina debe usarse con precaución en pacientes con

aumento del riesgo proarrítmico (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes conocidos de prolongación del intervalo QT, hipocalcemia) (ver reacciones adversas). No se recomienda el uso concomitante de dos o más sustancias prolongadoras del intervalo QT/QTc (ver interacciones).

Se recomienda prestar especial atención al administrar vinflunina a pacientes con antecedentes de infarto de miocardio/isquemia o angina de pecho (reacciones adversas). Pueden producirse eventos cardíacos isquémicos, especialmente en pacientes que tienen enfermedad cardíaca subyacente. De este modo, los pacientes que reciben Javlor deben ser controlados en forma constante por los médicos para detectar la ocurrencia de eventos cardíacos. Se debe actuar con precaución en el caso de pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y la evaluación riesgo beneficio debe valorarse cuidadosamente en forma regular. Debe considerarse la discontinuación de vinflunina en pacientes que desarrollan isquemia cardíaca.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Se han observado casos de SEPR después de la administración de vinflunina

Los síntomas clínicos típicos, con diversos grados, son: neurológicos (cefalea, confusión, convulsiones, alteraciones de la vista), sistémicos (hipertensión) y gastrointestinales (náuseas, vómitos).

Los signos radiológicos son anomalías de la materia blanca en las regiones posteriores del cerebro. La presión arterial debe controlarse en pacientes que desarrollan síntomas de SEPR. Para confirmar el diagnóstico, se recomienda utilizar técnicas de diagnóstico por imágenes para el cerebro.

Los cuadros clínicos y radiológicos por lo general se resolvieron rápidamente sin dejar secuelas posteriores a la discontinuación del tratamiento.

Debe considerarse la discontinuación de vinflunina en pacientes que desarrollen signos neurológicos de SEPR.

Hiponatremia

Con el uso de vinflunina se ha observado hiponatremia grave, incluyendo los casos debido al Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH), (ver sección 4.8). Por lo tanto, se recomienda la monitorización periódica de los niveles de sodio en sangre durante el tratamiento con vinflunina.

Insuficiencia hepática

La dosis recomendada debe reducirse en pacientes con trastorno de la función hepática (ver interacciones)

Insuficiencia renal

En pacientes con alteración renal moderada o grave debe reducirse la dosis recomendada (ver interacciones)

Pacientes de Edad Avanzada (> 75 años)

La dosis recomendada debe reducirse en pacientes de 75 o más años de edad. (ver posología)

Otros

El uso concomitante de inhibidores potentes o inductores potentes de CYP3A4 con vinflunina debe evitarse (ver interacciones)

Cuando se infunde a través de una vena periférica, vinflunina puede inducir irritación venosa de Grado 1 (22% de los pacientes, 14,1% de los ciclos), Grado 2 (11,0% de los pacientes, 6,8% e los ciclos) o Grado 3 (0,8% de los pacientes, 0,2% de los ciclos). Todos los casos se resolvieron rápidamente sin discontinuar el tratamiento. Deben seguirse las instrucciones para la administración.

Los hombres y las mujeres con potencial reproductivo deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y hasta 3 meses después de la última administración de vinflunina (ver embarazo).

INTERACCIONES

Estudios *in vitro* mostraron que vinflunina no tuvo efectos inductores sobre la actividad de CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 ni efectos de inhibición sobre CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 Y CYP3A4.

Estudios *in vitro* mostraron que vinflunina es un sustrato Pgp como otros alcaloides vinca, pero con una baja afinidad. Por lo tanto los riesgos de interacciones clínicamente significativas deben ser poco probables.

No se observó ninguna interacción farmacocinética en pacientes cuando vinflunina se combinó con cisplatino, carboplatino, capecitabina o gencitabina.

No se observó ninguna interacción farmacocinética en pacientes cuando vinflunina se combinó con doxorubicina. Sin embargo, esta combinación se asoció con un riesgo de toxicidad hematológica particularmente alto.

Un estudio de fase I que evaluó el efecto del tratamiento con ketoconazol (un potente inhibidor de CYP3A4) sobre la farmacocinética de vinflunina indicó que la coadministración de ketoconazol (400 mg administrados por vía oral una vez por día durante 8 días) dio como resultado un aumento del 30 y el 50% en las exposiciones sanguíneas a vinflunina y su metabolito 4-Odeacetil-vinflunina (DVFL), respectivamente. Por lo tanto, el uso concomitante de vinflunina e inhibidores de CYP3A4 (tales como ritonavir, ketoconazol, itraconazol y jugo de pomelo) o inductores (tales como rifampicina e *Hypericum perforatum* (St John's wort) potentes) debe evitarse dado que pueden aumentar o reducir las concentraciones de vinflunina y DVFL (**ver advertencias y farmacocinética**) .

El uso concomitante de vinflunina con otras drogas prolongadoras del intervalo QT/QTc debe evitarse (**ver advertencias**)

Se observó una interacción farmacocinética entre vinflunina y doxorubicina pegilada/liposomal, dando como resultado un aumento evidente del 15 al 30% en la exposición de vinflunina y una clara disminución de 2 a 3 veces el AUC de doxorubicina mientras que para doxorubicinol las concentraciones del metabolito no fueron afectadas. De acuerdo con un estudio *in vitro*, tales cambios podrían estar relacionados con la adsorción de vinflunina sobre los liposomas y una distribución sanguínea modificada de ambos compuestos. Por lo tanto, cuando se utiliza este tipo de combinación, se debe actuar con precaución.

A partir de un estudio *in vitro* (leve inhibición del metabolismo de vinflunina) se ha sugerido una posible interacción con paclitaxel y docetaxel (sustratos del citocromo CYP3). Aún no se han realizado estudios clínicos específicos de vinflunina en combinación con estos compuestos.

El uso concomitante de opiáceos podría mejorar el riesgo de constipación.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento recogidas en los dos ensayos de fase II y en un ensayo de fase III en pacientes con carcinoma de células transicionales del urotelio (450 pacientes tratados con vinflunina) fueron trastornos hematológicos, principalmente neutropenia y anemia; trastornos gastrointestinales, especialmente estreñimiento, anorexia, náuseas, estomatitis/mucositis, vómitos, dolor abdominal y diarrea; y trastornos generales como astenia/cansancio.

Las reacciones adversas se incluyen a continuación según la Clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI CTC versión 2.0). La frecuencia de las reacciones adversas se define usando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada grupo de frecuencia.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
DR. RUBEN A. BENEZAS
DIRECTOR TECNICO
M. N. 9.189
APODERADO



Tabla 4. Reacciones adversas observadas en pacientes tratados con carcinoma de células transicionales del urotelio, tratados con vinflunina

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Eventos Adversos	Peor Grado según NCI por paciente (%)	
			Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección neutropénica	2,4	2,4
		Infecciones (viral, bacteriana, fúngica)	7,6	3,6
	Poco frecuente	Sepsis neutropénica	0,2	0,2
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	Poco frecuentes	Dolor tumoral ^a	0,2	0,2
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	79,6	54,6
		Leucopenia	84,5	45,2
		Anemia	92,8	17,3
		Trombocitopenia	53,5	4,9
	Frecuente	Neutropenia febril	6,7	6,7
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente	Hipersensibilidad	1,3	0,2
Trastornos endocrinos	Poco frecuente	Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH) ^a	0,4 ^b	0,4 ^b
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición	Muy frecuente	Hiponatremia	39,8	11,7
		Anorexia	34,4	2,7
	Frecuente	Deshidratación	4,4	2,0
Trastornos Psiquiátricos	Frecuente	Insomnio	5,1	0,2
Trastornos del Sistema Nervioso	Muy Frecuente	Neuropatía sensorial periférica	11,3	0,9
		Síncope	1,1	1,1
		Cefalea	6,2	0,7
		Mareos	5,3	0,4
		Neuralgia	4,4	0,4
		Disgeusia	3,3	0
		Neuropatía	1,3	0

0849



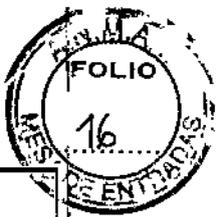
Trastornos del Sistema Nervioso	Poco frecuente	Neuropatía periférica motora	0,4	0
	Raro	Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible ^a	0,03 ^b	0,03 ^b
Trastornos Oculares	Poco frecuente	Alteraciones de la visión	0,4	0
Trastornos del Oído y del Laberinto	Frecuente	Dolor de oído	1,1	0
	Poco frecuente	Vértigo	0,9	0,4
		Tinnitus	0,9	0
Trastornos cardíacos	Frecuente	Taquicardia	1,8	0,2
	Poco frecuente	Isquemia de miocardio	0,7	0,7
		Infarto de miocardio	0,2	0,2

Trastornos Vasculares	Frecuente	Hipertensión	3,1	1,6
		Trombosis venosa	3,6	0,4
		Flebitis	2,4	0
		Hipotensión	1,1	0,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Díscnea	4,2	0,4
		Tos	2,2	0
	Poco frecuente	Síndrome de distrés respiratorio agudo	0,2	0,2
		Dolor faringolaríngeo	0,9	0
Trastornos Gastrointestinales	Muy frecuente	Constipación	54,9	15,3
		Dolor abdominal	21,6	4,7
		Vómitos	27,3	2,9
		Náuseas	40,9	2,9
		Estomatitis	27,1	2,7
		Diarrea	12,9	0,9
	Frecuente	Íleo	2,7	2,2

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
 PIERRE FABRE MEDICAMENT
 Dr. RUBEN A. BENELBAS
 DIRECTOR TÉCNICO
 M. N. 9182
 APODERADO

2

0849



		Disfagia	2,0	0,4	
		Trastornos bucales	4,0	0,2	
		Dispepsia	5,1	0,2	
		Poco frecuente	Odinofagia	0,4	0,2
		Trastornos gástricos	0,9	0	
		Esofagitis	0,4	0,2	
		Trastorno gingival	0,7	0	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia	28,9	NA	
	Frecuente	Erupción	1,8	0	
		Urticaria	1,1	0	
		Prurito	1,1	0	
		Hiperhidrosis	1,1	0	
	Poco frecuente	Piel seca	0,9	0	
		Eritema	0,4	0	
Trastornos de tejido conectivo y musculoesquelético	Muy frecuente	Mialgia	16,7	3,1	
	Frecuente	Debilidad muscular	1,8	0,7	
		Artralgia	7,1	0,4	
		Dolor de espalda	4,9	0,4	
		Dolor en la mandíbula	5,6	0,0	
		Dolor en las extremidades	2,4	0	
		Dolor en los huesos	2,9	0	
		Dolor musculoesquelético	2,7	0,2	
Trastornos Renales y Urinarios	Poco frecuente	Insuficiencia renal	0,2	0,2	
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy frecuente	Astenia/fatiga	55,3	15,8	
		Reacción en el sitio de inyección	26,4	0,4	
		Pirexia	11,7	0,4	
	Frecuente	Dolor pectoral	4,7	0,9	

0849



		Escalofríos	2,2	0,2
		Dolor	3,1	0,2
		Edema	1,1	0
	Poco frecuente	Extravasación	0,7	0
Investigaciones	Muy frecuente	Disminución del peso	24,0	0,4
	Poco frecuente	Aumento de las transaminasas	0,4	0
		Aumento del peso	0,2	0

- a) reacciones adversas informadas en función de la experiencia post-comercialización.
 b) frecuencia calculada sobre la base del ensayo clínico no TCCU

Reacciones adversas en otras indicaciones

Se describen a continuación las reacciones adversas potencialmente graves producidas en pacientes con carcinoma de células transicionales del urotelio o en pacientes con otra enfermedad distinta a la de la indicación y potencialmente severa o a las reacciones adversas que son efectos de clase de los alcaloides de la vinca:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Se observó neutropenia de Grado 3/4 en el 43.8% de los pacientes. La anemia grave y la trombocitopenia fueron menos frecuentes (8.8% y 3.1%, respectivamente). La neutropenia febril definida como RAN <1.000/mm³ y fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ de origen desconocido sin infección clínica y microbiológicamente documentada (NCI CTC versión 2.0) se observó en el 5.2% de los pacientes. La infección con neutropenia de Grado 3/4 se observó en un 2.8% de los pacientes.

En total, 8 pacientes (0.6% de la población tratada) murieron a causa de la infección como complicación producida durante la neutropenia.

Trastornos gastrointestinales

El estreñimiento es un efecto de clase de los alcaloides de la vinca: el 11.8% de los pacientes sufrieron estreñimiento grave durante el tratamiento con vinflunina. El íleo de Grado 3/4 observado en el 1.9% de los pacientes fue reversible cuando hubo intervención médica. El estreñimiento debe ser tratado mediante atención médica (ver advertencias).

Trastornos del sistema nervioso

La neuropatía periférica sensorial es un efecto de clase de los alcaloides de la vinca. Fue notificada de Grado 3 en un 0,6% de los pacientes. Todos los casos remitieron durante el ensayo.

Se han informado casos raros de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (Ver advertencias)

Trastornos cardíacos

Los efectos cardíacos son un efecto de clase conocido de los alcaloides de la vinca. Se produjo infarto de miocardio o isquemia en un 0,6% de los pacientes, la mayoría de ellos con enfermedad cardiovascular preexistente o factores de riesgo. Un paciente falleció después de un infarto de miocardio y otro debido a una parada cardiorrespiratoria.

Tras la administración de vinflunina, se ha observado en pocas ocasiones una prolongación del intervalo QT.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Se produjo disnea en un 3,2% de los pacientes pero fue grave en raras ocasiones (Grado 3/4; 1.2%).

Se notificó broncoespasmo en un paciente tratado con vinflunina pero en una patología diferente a la de la indicación.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
 PIERRE FABRE MEDICAMENT
 Dr. RUBEN A. BENELBAS
 DIRECTOR TECNICO
 M. N. 9.183
 APODERADO

0049



SI USTED NOTA EFECTOS INDESEADOS NO MENCIONADOS EN ESTE PROSPECTO, FAVOR DE INFORMAR A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO.

SOBREDOSIFICACIÓN:

El efecto tóxico principal ocasionado por una sobredosis de vinflunina es la mielosupresión con riesgo de infección grave.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: 4654-6648/658-7777.

Tratamiento orientativo de la sobredosificación:

No se conoce antídoto para la sobredosis por vinflunina. En caso de sobredosis, el paciente deberá permanecer en una unidad especializada y sus funciones vitales deberán ser cuidadosamente monitorizadas. Deben adoptarse otras medidas adecuadas, como transfusiones de sangre, administración de antibióticos y factores de crecimiento.

PRESENTACIONES:

Javlor 50mg. Viales x 2ml en envases conteniendo 1 y 10 viales de solución inyectable esteril concentrada para perfusión.

Javlor 250mg. Viales x 10ml en envases conteniendo 1 y 10 viales de solución inyectable esteril concentrada para perfusión.

CONSERVACIÓN Y PERÍODO DE VALIDEZ

Conservar en heladera (entre 2°C - 8 °C).- No utilizar luego de la fecha de vencimiento.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.
Ver las condiciones de conservación del medicamento diluido.

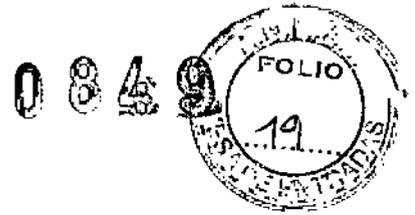
Solución diluida: Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso para el medicamento diluido como se indica a continuación:

- protegida de la luz, en bolsas de perfusión de polietileno o de cloruro de polivinilo durante períodos de hasta 6 días en nevera (2°C - 8 °C) o hasta 24 horas a 25°C.
- expuesta a la luz en equipos de perfusión de polietileno o cloruro de polivinilo a 25°C durante un período de hasta 1 hora.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente después de la dilución. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento de la solución en uso antes de la administración son responsabilidad del usuario y no deberían superar normalmente las 24 horas a 2-8°C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.183
APODERADO



Titular del Producto:

Pierre Fabre Médicament,
45 Place Abel Gance, F-92654 Boulogne Billancourt Cedex, France

Elaborado en: Pierre Fabre Medicament Production, Aquitaine – Pharm internacional – PFM-API. Avenue du
Bèarn, Idron, F-64320, Francia,

Laboratorios Rovafarm Argentina S.A.

J.M. de Rosas 28385

Virrey del Pino, Provincia de Buenos Aires

Administración:

Marcelo T. De Alvear 684 7º piso

Tel: (011)4318-9600

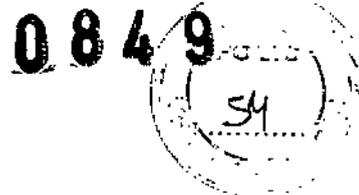
Director técnico: Dr Ruben Benelbas , Farmacéutico -Lic. Industrias Bioquímicas
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº 55.653

Código de impresión: JV50/250-01/14/78530-FUR10/14

Fecha de última revisión – Octubre 2014

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N.º 9.183
APODERADO.

d



INFORMACIÓN PARA EL USUARIO:

JAVLOR 50 mg- 250 mg
VINFLUNINA 25 mg/ml
SOLUCIÓN INYECTABLE

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA FRANCESA

COMPOSICIÓN

Cada vial de 50 mg contiene:

Vinflunina ditartrato (Vinflunina base):68,35 mg

Excipiente: Agua para inyectables c.s.p: 2,00 ml

Cada vial de 250 mg contiene:

Vinflunina ditartrato (Vinflunina base):341,75 mg

Excipiente: Agua para inyectables c.s.p: 10,00 ml

Lea íntegra y minuciosamente este prospecto antes de comenzar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.

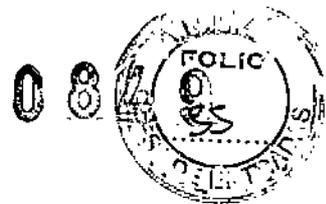
- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si usted desea formular alguna otra pregunta, diríjase a su médico.
- Si sufre algunos de los efectos adversos hable con su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso posible que no esté incluido en este prospecto.

¿QUÉ ES JAVLOR Y CÓMO SE UTILIZA?

Javlor contiene el principio activo vinflunina, que pertenece al grupo de medicamentos anticancerígenos denominados alcaloides de la vinca. Estos medicamentos afectan al crecimiento de las células cancerígenas deteniendo la división celular, lo que da lugar a la muerte de la célula (citotoxicidad).

Javlor se utiliza para tratar el cáncer de vejiga y del tracto urinario en una fase avanzada o metastásica, cuando el tratamiento previo con medicamentos que hayan incluido derivados del platino ha fracasado.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIEM DE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9113
APODERADO



¿QUÉ DEBE CONOCER ANTES DE USAR JAVLOR?

No use Javlor:

- Si es alérgico (hipersensible) al principio activo (vinflunina) o a otros alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina),
- Si ha sufrido una infección (menos de 2 semanas antes) o sufre una infección grave en la actualidad.
- Si está en período de lactancia,
- Si sus niveles de glóbulos blancos y/o plaquetas son demasiado bajos.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico:

- Si tiene problemas hepáticos, renales o cardíacos.
- Si experimenta síntomas neurológicos tales como dolores de cabeza, cambios de estado mental que pueden conducir a confusión y coma, convulsiones, visión borrosa y alta presión sanguínea ya que es posible que usted necesite dejar de recibir este medicamento.
- Si está tomando algún medicamento mencionado a continuación en "Uso de otros medicamentos"
- Si tiene constipación o si está siendo tratado con medicamentos contra el dolor (opiáceos) o si ha tenido cáncer abdominal o si ha sido sometido a cirugía abdominal.
- Si tiene intención de concebir un niño (ver "Embarazo y lactancia" a continuación)

En forma regular le controlarán los recuentos de sus células sanguíneas antes y durante su tratamiento ya que la disminución de los recuentos de células sanguíneas es un efecto adverso frecuente del tratamiento con Javlor

El estreñimiento es un efecto adverso muy frecuente de Javlor. Para prevenir el estreñimiento le pueden administrar laxantes.

Javlor no debe utilizarse en niños.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.183
APODERADO

8

Uso de otros medicamentos con Javlor

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tomar otros medicamentos.

En particular, debe informarle a su médico si está tomando medicamentos que contengan alguna de las sustancias activas siguientes:

- ketoconazol e itraconazol, utilizados para tratar infecciones fúngicas.
- Opioides, utilizados para tratar el dolor.
- ritonavir, utilizado para tratar la infección por HIV,
- doxorubicina y doxorubicina pegilada liposomal, utilizada para tratar ciertos tipos de cáncer,
- rifampicina, utilizada para el tratamiento de la tuberculosis o la meningitis
- preparaciones a base de hierbas que contengan *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) que se utiliza para el tratamiento de la depresión leve o moderada

Javlor con comidas y bebidas

Informe a su médico si consume jugo de pomelo ya que puede aumentar el efecto de Javlor. También debe beber agua e ingerir comidas con alto contenido de fibras.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento.

No debería recibir Javlor si está embarazada, a menos que sea absolutamente necesario.

Si es una mujer u hombre con potencial reproductivo, deberá usar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a su última dosis de Javlor. Si quisiera tener hijos, consulte con su médico. Quizás quiera pedir consejo sobre bancos de esperma antes de empezar el tratamiento.

Usted no debe amamantar durante el tratamiento con Javlor.

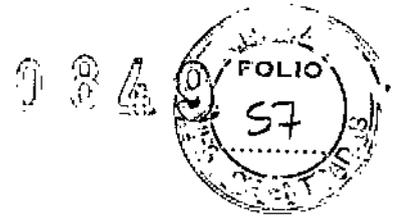
Conducción y uso de máquinas

Javlor puede producir efectos adversos, como cansancio y mareos.

No conduzca o utilice máquinas si experimenta efectos adversos que pueden afectar su capacidad para concentrarse y reaccionar.

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.183
APODERADO

d



¿CÓMO UTILIZAR JAVLOR?

Dosis

La dosis recomendada en pacientes adultos es de 320 mg/m² de la superficie corporal (lo calculará el médico de acuerdo con su peso y altura). El tratamiento se repetirá cada 3 semanas. Su médico ajustará la dosis de Javlor en función de su edad y las condiciones físicas y en situaciones específicas:

- Si ha sido sometido previamente a irradiación de la pelvis.
- Si tiene problemas renales moderados o severos.
- Si tiene problemas hepáticos.

Durante el tratamiento, el médico puede disminuir la dosis de Javlor, retrasarla o interrumpir el tratamiento si experimenta determinados efectos adversos.

Cómo se administra Javlor

Javlor le será administrado por vía de infusión endovenosa (goteo en vena) durante 20 minutos, por un profesional del ámbito de la salud con experiencia. Javlor no se debe administrar intratecalmente (en la columna vertebral).

Javlor es un concentrado que debe ser diluido antes de su administración.

Sobredosificación:

**EN CASOS DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777**

POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

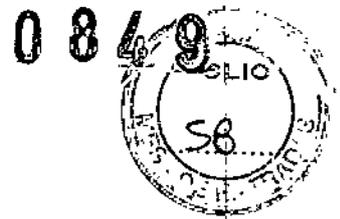
Al igual que todos los medicamentos, Javlor puede provocar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente si usted presente alguno de los efectos adversos siguientes mientras está siendo tratado con Javlor:

- fiebre y/o escalofríos que podrían ser signos de infección,
- dolor pectoral que podría ser un signo de ataque cardíaco,
- constipación resistente al tratamiento con laxantes,
- dolores de cabeza, alteraciones del estado mental que podrían conducir a confusión, convulsiones, visión borrosa y alta presión arterial, que podría ser signo de un trastorno neurológico tal como "síndrome de encefalopatía posterior reversible" (ver advertencias y precauciones").

~~ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TECNICO
M. N. 185
APODERADO~~

d



Otros efectos adversos pueden incluir

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dolor abdominal, náuseas, vómitos
- constipación, diarrea
- inflamación de la mucosa de la boca
- cansancio, dolor muscular
- pérdida de peso, pérdida del apetito
- caída del cabello
- fiebre
- falta de sensibilidad en el tacto,
- reacciones en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, hinchazón),
- niveles bajos de células de la serie blanca en la sangre, células de la serie roja en la sangre y/o plaquetas (se observa en un análisis de sangre),
- niveles bajos de sodio en sangre (hiponatremia).

Frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 10 personas)

- escalofríos, sudoración excesiva
- alergia, deshidratación, dolor de cabeza, reacciones cutáneas, picazón
- problemas digestivos, dolor en la boca, en la lengua y dolores dentales,
- debilidad muscular, dolor en la mandíbula, dolor en las extremidades,
- dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor muscular, dolor en los huesos, dolor de oídos
- mareos, insomnio, pérdida de conocimiento transitoria
- dificultades para realizar movimientos corporales,
- latidos cardíacos acelerados, aumento de la presión sanguínea,
- disminución de la presión sanguínea,
- dificultades para respirar, tos, dolor torácico
- hinchazón de brazos, manos, pies, tobillos, piernas u otras partes del cuerpo.
- inflamación de las venas (flebitis).

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de cada 100 personas)

- alteraciones de la vista,
- sequedad en la piel, enrojecimiento de la piel,
- trastornos de la contracción muscular,
- dolor de garganta, trastornos gingivales,
- aumento de peso,
- problemas urinarios,
- zumbidos o silbidos en los oídos (tinnitus),
- aumento de los enzimas hepáticos (se observa en un análisis de sangre),

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDIZAMENT
Dr. RUBEN A. BENVENISTAS
DIRECTOR TECNICO
M. N. 9.183
APODERADO

0849



- "Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética", que es una enfermedad que provoca niveles bajos de sodio en sangre,
- dolor tumoral.

SI USTED NOTA EFECTOS INDESEADOS NO MENCIONADOS EN ESTE PROSPECTO, FAVOR DE INFORMAR A SU MÉDICO O FARMACÉUTICO.

¿CÓMO ALMACENAR JAVLOR?

Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta del vial y en el envase de cartón después de la abreviatura VENC.

Es muy poco probable que se le pida a usted que almacene este medicamento.

Las condiciones de conservación se detallan en la sección destinada a médicos o profesionales del ámbito de la salud.

Viales cerrados:

Conservar en el refrigerador (2°C-8°C)

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Solución diluida

La solución diluida debe usarse inmediatamente

Los medicamentos no se deben arrojar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

PRESENTACIONES:

Javlor 50mg. Viales x 2ml en envases conteniendo 1 y 10 viales de solución inyectable esteril concentrada para perfusión.

Javlor 250mg. Viales x 10ml en envases conteniendo 1 y 10 viales de solución inyectable esteril concentrada para perfusión.

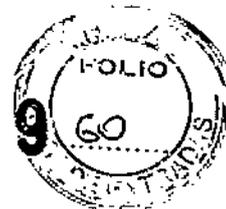
Medicamento sometido a prescripción hospitalaria. Prescripción reservada a los especialistas en oncología o en hematología o a los médicos competentes en cancerología. Medicamento que necesita una vigilancia particular durante el tratamiento Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT:

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENEILBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.183
APODERADO

0849



<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Titular del Producto:

Pierre Fabre Médicament,
45 Place Abel Gance, F-92654 Boulogne Billancourt Cedex, France

Elaborado en: Pierre Fabre Medicament Production, Aquitaine – Pharm internacional – PFM-API.
Avenue du Bèarn, Idron, F-64320, Francia,

Laboratorios Rovafarm Argentina S.A.

J.M. de Rosas 28385

Virrey del Pino, Provincia de Buenos Aires

Administración:

Marcelo T. De Alvear 684 7º piso

Tel: (011)4318-9600

Director técnico: Dr Ruben Benelbas , Farmacéutico -Lic. Industrias Bioquimicas
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº 55.653

Código de impresión: JV50/250-01/14/78530-FUR10/14

Fecha de ultima revisión – Octubre 2014

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Dr. RUBEN A. BENELBAS
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9.183
APODERADO