



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

DISPOSICIÓN Nº **3549**

BUENOS AIRES, **02 JUL 2010**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022297-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PIERRE FABRE MEDICAMENT, representada por ROVAFARM ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7

DISPOSICIÓN N°

3 5 4 9

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la



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

DISPOSICIÓN N° **3549**

especialidad medicinal de nombre comercial JAVLOR y nombre/s genérico/s VINFLUNINA DITARTRATO, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por ROVAFARM ARGENTINA S.A., representante de PIERRE FABRE MEDICAMENT, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Autorizanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

5,



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

DISPOSICIÓN Nº **3549**

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-022297-09-1

DISPOSICIÓN Nº:

3549

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

3549

Nombre comercial: JAVLOR

Nombre/s genérico/s: VINFLUNINA DITARTRATO

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PIERRE FABRE
MEDICAMENT, PRODUCTION, AQUITAINE – PHARM INTERNATIONAL–PFM- API.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: AVENUE DE BEARN, IDRON F-64320.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BRIG. JUAN MANUEL DE
ROSAS 28385, VIRREY DEL PINO, LA MATANZA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a
continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE(1).

Nombre Comercial: JAVLOR 50 MG.

Clasificación ATC: L01CA05

Indicación/es autorizada/s: MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES
ADULTOS CON CARCINOMA AVANZADO O METASTASICO DE CELULAS
TRANSICIONALES DEL TRACTO UROTELIAL EN LOS QUE HAYA FRACASADO



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7

3549

UN TRATAMIENTO PREVIO QUE INCLUYERA DERIVADOS DEL PLATINO. NO SE HA ESTUDIADO LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE VINFLUNINA EN PACIENTES CON ESTADIO FUNCIONAL MAYOR O IGUAL A 2.

Concentración/es: 68.35 MG de VINFLUNINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: VINFLUNINA 68.35 MG.

Excipientes: AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 2 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I USP C/TAPON BUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 10 VIALES DE 2 ML DE SOLUCION INYECTABLE ESTERIL CONCENTRADA PARA PERFUSION

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 10 VIALES DE 2 ML DE SOLUCION INYECTABLE ESTERIL CONCENTRADA PARA PERFUSION.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGER DE LA LUZ. CONSERVAR EN HELADERA A TEMPERATURA; desde 2 °C hasta 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: FRANCIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PIERRE FABRE



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

3 5 4 9

MEDICAMENT, PRODUCTION, AQUITAINE –PHARM INTERNATIONAL –PFM- API.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: AVENUE DE BEARN, IDRON F-64320.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BRIG. JUAN MANUEL DE ROSAS 28385, VIRREY DEL PINO, LA MATANZA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: JAVLOR 250 MG.

Clasificación ATC: L01CA05 .

Indicación/es autorizada/s: MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMA AVANZADO O METASTASICO DE CELULAS 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 MAYOR O IGUAL A 2..

Concentración/es: 341.75 MG de VINFLUNINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VINFLUNINA 341.75 MG.

Excipientes: AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 10 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I USP C/ TAPON BUTILO Y PRECINTO DE



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.7

ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 10 VIALES DE 10 ML DE SOLUCION INYECTABLE ESTERIL CONCENTRADA PARA PERFUSION.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 10 VIALES DE 10 ML DE SOLUCION INYECTABLE ESTERIL CONCENTRADA PARA PERFUSION.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGER DE LA LUZ. CONSERVAR EN HELADERA A TEMPERATURA; desde 2 °C hasta 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: FRANCIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PIERRE FABRE MEDICAMENT, PRODUCTION, AQUITAINE – PHARM INTERNATIONAL–PFM- API.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: AVENUE DE BEARN, IDRON F-64320.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BRIG. JUAN MANUEL DE ROSAS 28385, VIRREY DEL PINO, LA MATANZA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

3549


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

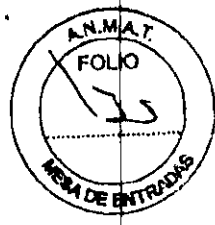
De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3549

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'CHIALE'.

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

7579



PROYECTO DE ROTULOS

**JAVLOR 250 mg-
VINFLUNINA 25 mg/ml**

SOLUCION INYECTABLE

Contenido Neto 1 vial conteniendo 10 ml de Solución Inyectable Esteril Concentrada para perfusión

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA FRANCESA

COMPOSICIÓN

Cada vial de 250 mg contiene:
Vinflunina ditartrato (Vinflunina base):341,75 mg
Excipiente: Agua para inyectables c.s.p: 10,00 ml

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

MANTENER FUERA DEL ALCANDE DE LOS NIÑOS

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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.

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

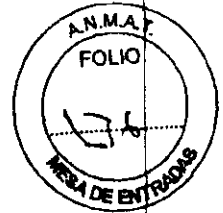
Importado por
Directora Técnica: Claudia Machalinski, Farmacéutica - Bioquímica
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°.....

ESTE TEXTO SE REPITE PARA LA PRESENTACION DE 10 VIALES X 10 ML

LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
DR. RUBEN A. BENELIAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M N 9182

3549



PROYECTO DE ROTULOS

**JAVLOR 50 mg-
VINFLUNINA 25 mg/ml
SOLUCION INYECTABLE**

Contenido Neto 1 vial conteniendo 2 ml de Solución Inyectable Esteril Concentrada para perfusión

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

POSOLOGIA

Ver prospecto adjunto.

MANTENER FUERA DEL ALCANDE DE LOS NIÑOS

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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.

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

Importado por

Directora Técnica: Claudia Machalinski, Farmacéutica - Bioquímica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°.....

ESTE TEXTO SE REPITE PARA LAS PRESENTACIONES DE 10 VIALES X 2 ML

LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO

ROV. P. P.M. ARGENTINA S.A.
PIE DE FABRE MEDICAMENT
DR. RUBÉN A. BENI BAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 9189

3549



PROYECTO DE PROSPECTO

**JAVLOR 50 mg- 250 mg
VINFLUNINA 25 mg/ml
SOLUCION 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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico- (Codigo ATC L01CA05)

INDICACIONES

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
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 polimeros), 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.

Ensayos clínicos

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.

LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO

ROVAFARM S.A. S.R.L.
PIERRE FABRE MO. ROVATO
DR. RUBEN A. BERNARDI
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9182

5849



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 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: hazard ratio (HR) 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 factores pronósticos (estado funcional, afectación visceral, fosfatasas alcalinas, hemoglobina, irradiación pélvica) eran considerados; hazard ratio de 0,77 (IC 95% 0,61; 0,98). También se observó una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global (p = 0,040) 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); hazard ratio 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 pacientes que habían sido o no previamente tratados con 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 HR (IC 95%) = [0,64 (0,40 - 1,03); p = 0,0821] en ausencia de tratamiento previo con cisplatino, y un HR (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 mostró un HR (IC 95%) = [0,53 (0,32 - 0,88), p = 0,0143] y un HR (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: HR (95% IC) = [0,55 (0,34 - 0,89), p = 0,0129], en ausencia de tratamiento previo con cisplatino, y un HR (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 HR (IC 95%) = [0,51 (0,31 - 0,86), p = 0,0111] y un HR (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.

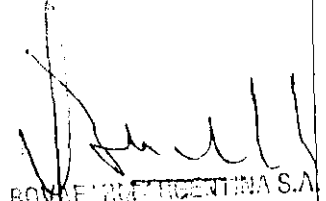
La exposición sanguínea a vinflunina (AUC) se correlacionó de forma significativa con la gravedad de la leucopenia, neutropenia y cansancio.

Distribución

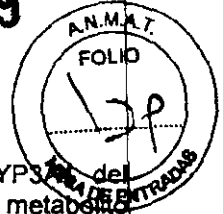
Vinflunina se une de forma moderada a proteínas plasmáticas humanas (67,2 ± 1,1%) con una relación entre concentración plasmática y en sangre total de 0,80 ± 0,12. Las proteínas que intervienen en la unión son principalmente lipoproteínas de alta densidad y albúmina sérica, siendo la unión no saturable 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 ± 676 litros (aproximadamente 35 l/kg), lo que sugiere una extensa distribución en los tejidos.


LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO


ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FIDRE MEDICAMENT
DR. RUBEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 9109

3549



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 esterases.

Eliminación

Vinflunina se elimina siguiendo una disminución de la concentración multiexponencial, con una vida media terminal (t1/2) cercana a 40 h. DVFL se forma lentamente y se elimina más lentamente que vinflunina (t1/2 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

aclaramiento en sangre total fue de 40 l/h con una variabilidad inter e intraindividual baja (25% y 8%, respectivamente, expresada como coeficiente de variación).

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 aclaramiento 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 de nivel 2 ó 3

Insuficiencia renal

. Un análisis intermedio de Ensayo Farmacocinético de Fase I en 13 pacientes con alteración moderada (40 ml/min ≤ CrCl ≤ 60 ml/min) y en pacientes con alteración grave (20 ml/min ≤ CrCl < 40 ml/min) mostró una disminución de la eliminación tanto de vinflunina como de DVFL cuando disminuía el CrCl. 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 aclaramiento de vinflunina está influenciado por el valor de aclaramiento de creatinina (fórmula de Cockcroft y Gault). Se recomienda realizar un ajuste de la dosis en pacientes con alteraciones renales moderadas y graves

Otros

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, ni el género ni el estado funcional (escala

ECOG) influyeron en el aclaramiento de vinflunina que es directamente proporcional al área de superficie corporal.

Datos preclínicos sobre seguridad

El estudio de la distribución de vinflunina en ratas mediante técnicas de imagen puso 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.

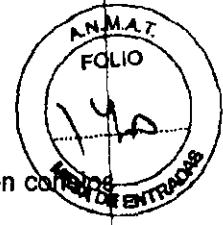
Vinflunina demostró ser clastogénica (induce rotura cromosómica) en el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratas así como mutagénica y clastogénica en el ensayo de mutación de la células de linfoma de ratón (sin activación metabólica).

No se ha estudiado el potencial carcinogénico de vinflunina.

LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO

INDUSTRIA ARGENTINA S.A.
PIRELLA GÖTTSCHE LOWE
RUBEN A. BENELBAS
COORDINADOR TECNICO
M. N. 9153

3549



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

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.

Antes de cada ciclo, deberá realizarse un recuento sanguíneo completo para comprobar el valor del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ya que la neutropenia es una reacción adversa que se produce de forma frecuente a consecuencia del tratamiento con vinflunina.

Posología

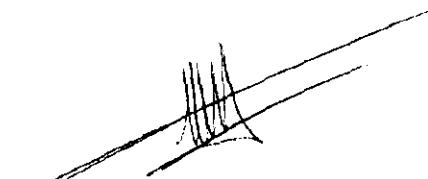
La posología recomendada es de 320 mg/m² de vinflunina, administrados en forma de perfusión intravenosa de 20 minutos de duración cada 3 semanas.

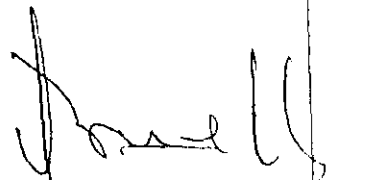
En pacientes con estadio funcional de la OMS/ECOG igual a 1 ó 0 e irradiación pélvica previa, el tratamiento debe iniciarse a la dosis de 280 mg/m². En ausencia de cualquier toxicidad hematológica durante el primer ciclo que pueda ocasionar retrasos en el tratamiento o reducción de dosis, se aumentará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

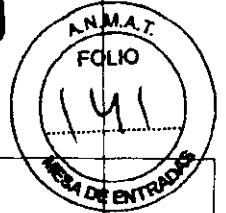
Ajuste de dosis por toxicidad

Tabla 1: Ajuste de dosis por toxicidad

Toxicidad	Ajuste de dosis				
	Dosis inicial de vinflunina de 320 mg/m ²			Dosis inicial de vinflunina de 280 mg/m ²	
	Primer acontecimiento	2° acontecimiento consecutivo	3° acontecimiento consecutivo	Primer acontecimiento	2° acontecimiento 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					


LUC D. OTTAVIOLI
 APODERADO


 S.A. S.A.
 FARMACIA FARMACIA
 S.A. S.A.
 S.A. S.A.
 S.A. S.A.



Cualquier otra toxicidad de Grado ≥ 3 (excepto vómitos y náuseas de Grado 3)					
---	--	--	--	--	--

* National Cancer Institute, criterios comunes de toxicidad (NCI – CTC)

En pacientes con RAN $< 1.000/mm^3$ o plaquetas $< 100.000/mm^3$ el día de la administración, el tratamiento deberá retrasarse hasta la recuperación de las cifras (RAN $\geq 1.000/mm^3$ y plaquetas $\geq 100.000/mm^3$). Si no se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas, deberá interrumpirse el tratamiento definitivamente.

En caso de neutropenia de Grado 4 (RAN $< 500/mm^3$) que persista durante más de 7 días o neutropenia febril, se recomienda ajustar la dosis (ver la tabla anterior).

El día de la perfusión, en caso de toxicidad en órganos de Grado ≥ 2 , el tratamiento debe retrasarse hasta alcanzar los Grados 0, 1 ó volver al valor basal inicial.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de vinflunina no se ve modificada en pacientes de hasta nivel 3 de alteración de la función hepática, 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

Tabla 2: Ajuste de dosis por insuficiencia hepática

Nivel y posología	Clasificación de Child Pugh		Tiempo de protrombina		Bilirrubina		Transaminasas		Gama-glutamil transferasas
Nivel 1 320 mg/m ²	-	-	$> 70\%$ VN	Y	$> \text{LSN}$ y $\leq 1,5x\text{LSN}$	y/o	$> 1,5x\text{LSN}$ y $\leq 2,5x\text{LSN}$	y/o	$> \text{LSN}$ y $\leq 5x\text{LSN}$
Nivel 2 250 mg/m ²	A	O	$\geq 60\%$ VN	Y	$> 1,5x\text{LSN}$ y $\leq 3x\text{LSN}$	Y	$> \text{LSN}$	y/o	$> 5x\text{LSN}$
Nivel 3 200 mg/m ²	B	O	$\geq 50\%$ VN	Y	$> 3x\text{LSN}$	Y	$> \text{LSN}$	Y	$> \text{LSN}$

VN: Valor normal LSN: Límite superior normal

No se ha estudiado el uso de vinflunina en pacientes con Grado C de la escala Child-Pugh, ni en pacientes con tiempo de protrombina $< 50\%$ VN o bilirrubina $> 5 \times \text{LSN}$ o transaminasas $> 6 \times \text{LSN}$ o gamma glutamil transferasas (CGT) $> 15 \times \text{LSN}$.

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.

LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO

QUAEZINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
DR. RUBEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9163

5348



En pacientes con insuficiencia renal moderada ($40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$), la dosis recomendada es de 280 mg/m^2 administrada una vez cada 3 semanas
En pacientes con insuficiencia renal grave ($20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$), la dosis recomendada es de 250 mg/m^2 cada 3 semanas (ver farmacocinética).

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

Durante los ensayos clínicos, 103 pacientes ≥ 75 años y 374 pacientes ≥ 65 y < 75 años fueron tratados con la dosis recomendada de vinflunina. No se observaron diferencias significativas entre estos dos grupos de edad. No es necesaria ninguna recomendación específica de dosis en la población de edad avanzada.

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, linfoedema, 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).

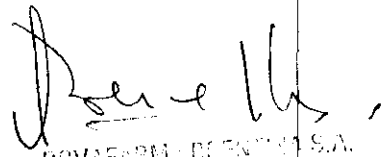
Precauciones generales para la preparación y administración

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. 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. Javlor solución para perfusión únicamente puede ser preparado y administrado por personal con la formación adecuada y experiencia en las técnicas de


LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO


ROVAFAPN - ROVENTO S.A.
PIERRE FABRE Y LABORATOIRES
DR. RUBEN A. BORNE SRS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 8153

3549



manipulación de agentes citotóxicos. Las mujeres de la plantilla que estén embarazadas no deben manipular este medicamento. Javior es para un solo uso.

Dilución del concentrado

El volumen de Javior (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 perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%).

Forma de administración

Para uso SÓLO por vía intravenosa.

Tras la disolución del concentrado de Javior, la solución para perfusión de Javior 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%).
 - parte superior del antebrazo o vena central del brazo,
 - 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 Javior debe itrodirse 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 Javior debe itrodirse 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 Javior, 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 itrodirse a un flujo de 300 ml/h. Para irrigar la vena, la administración de Javior 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%).

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 o de plaquetas < 100.000/mm³.

Lactancia

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:

LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO

ROVAR-PRIM/ROVENIA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
DR. RUBEN A. PINOLLA
COORDINADOR TÉCNICO
R. N. 3199

3549



• 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 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.

Fertilidad

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A pesar de ello, 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 (p.ej. son comunes los mareos y el síncope).

Toxicidad hematológica

La neutropenia es una reacción adversa frecuente a vinflunina. Debe realizarse una adecuada evaluación del recuento sanguíneo completo para comprobar el valor del RAN antes de la administración de vinflunina en perfusión. La dosis recomendada debe reducirse en pacientes con toxicidad hematológica de Grado >3 (ver posología)

No debe administrarse vinflunina cuando el RAN < 1.000/mm³ y/o las plaquetas < 100.000/mm³.

Trastornos gastrointestinales

En el 15,3% de los pacientes tratados se produjo estreñimiento grave. El estreñimiento es reversible y no acumulativo. Deberán adoptarse medidas dietéticas especiales como la hidratación oral y administrar laxantes desde el día 1 al día 5 ó 7 del ciclo de tratamiento. Los pacientes con alto riesgo de sufrir estreñimiento (tratamiento concomitante con

LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO

REV. F. DEL ARGENTINA S.A.
PIEDRA BUENA MEDICAMENT
Dr. KULJEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 9183

3 E 4 3



opiáceos, carcinomas peritoneales, masas abdominales, cirugía mayor abdominal previa) deberán ser tratados una vez al día (por la mañana antes del desayuno) con polietilenglicol desde el día 1 hasta el día 7.

En caso de estreñimiento de Grado 2 de más de 5 días de duración y de Grado \geq 3 de cualquier duración, debe ajustarse la dosis de vinflunina (**ver posología**)

En caso de cualquier toxicidad gastrointestinal de Grado \geq 3 (excepto vómitos y náuseas) y de mucositis (Grado 2 de más de 5 días de duración y Grado \geq 3 de cualquier duración), es necesario un ajuste de dosis (**ver.posología**)

Trastornos cardíacos

Se han observado pocos casos de prolongación del intervalo QT tras la administración de vinflunina. Este efecto puede llevar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares aunque no se observaron casos de arritmias ventriculares en pacientes en tratamiento con vinflunina. A pesar de ello, Javlor debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo aumentado de sufrir proarritmias (p.e. insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de prolongación del intervalo QT, hipopotasemia) (**ver reacciones adversas**). No se recomienda el uso concomitante de dos o más medicamentos que prolonguen el intervalo QT/QTc (**ver interacciones**).

Se recomienda especial atención al administrar vinflunina a pacientes con antecedentes de infarto de

Miocardio /isquemia o angina de pecho (**ver reaccione adversas**) Pueden producirse acontecimientos cardíacos isquémicos, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente. Por lo tanto, los pacientes tratados con Javlor deben ser controlados cuidadosamente por los médicos para poder detectar la aparición de acontecimientos cardíacos. Deben tomarse medidas de precaución en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y evaluar detenida y regularmente la relación beneficio/riesgo. Deberá considerarse la interrupción de Javlor en pacientes que desarrollen isquemia cardíaca.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Otros

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores potentes del citocromo CYP3A4 y

vinflunina (**ver interacciones**).

Cuando se perfunde a través de una vena periférica, vinflunina puede producir irritación venosa de Grado 1 (22% de los pacientes, 14,1% de los ciclos), de Grado 2 (11,0% de los pacientes, 6,8% de los ciclos) o de Grado 3 (0,8% de los pacientes, 0,2% de los ciclos). Todos los casos remitieron rápidamente sin interrupción del tratamiento. Deben seguirse las instrucciones de administración

Los hombres y las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta los 3 meses después de la última administración de vinflunina (**ver embarazo**).

INTERACCIONES

Estudios *in vitro* han demostrado que vinflunina no induce la actividad del CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 ni ejerce efectos inhibidores sobre el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4.

Estudios *in vitro* han demostrado que vinflunina es un sustrato del Pgp al igual que otros alcaloides de la vinca, pero con una menor afinidad. Por ello, es improbable que se produzcan interacciones clínicamente significativas.

LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO

ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
DR. RUBEN A. BENELBAS
CO-DIRECTOR TECNICO
M. N. 9103

No se observaron interacciones farmacocinéticas en pacientes tratados con vinflunina en combinación con cisplatino, carboplatino, capecitabina, doxorubicina o gemcitabina.

En un ensayo de fase I en el que se evaluó el efecto del tratamiento con ketoconazol (un potente inhibidor del citocromo CYP3A4) sobre la farmacocinética de vinflunina, la coadministración de ketoconazol (400 mg por vía oral una vez al día durante 8 días) llevó a aumentos del 30% y del 50% en la exposición sanguínea a vinflunina y su metabolito, 4-Odeacetyl vinflunina (DVFL), respectivamente.

Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de vinflunina con inhibidores potentes del CYP3A4 (como ritonavir, ketoconazol, itraconazol y zumo de pomelo) o con inductores (como rifampicina e *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan)) ya que pueden aumentar o disminuir las concentraciones de vinflunina y DVFL (**ver advertencias y farmacocinética**)

Debe evitarse el uso concomitante de vinflunina con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT/QTc (**ver advertencias**)

Se observó una interacción farmacocinética entre vinflunina y doxorubicina pegilada/liposomal, que produjo un aumento aparente del 15 - 30% en la exposición a vinflunina y una disminución aparente de 2- 3 veces en el AUC de doxorubicina, mientras que las concentraciones del metabolito doxorubicinol no se vieron afectadas. De acuerdo con un estudio *in vitro*, estos cambios podrían estar relacionados con la adsorción de vinflunina en los liposomas y a una distribución sanguínea modificada de ambos compuestos. Por lo tanto, debe tenerse especial precaución cuando se emplee esta combinación.

A raíz de un estudio *in vitro*, se ha sugerido una posible interacción con paclitaxel y docetaxel (sustratos del citocromo CYP3) (ligera inhibición del metabolismo de vinflunina). No se han realizado hasta la fecha ensayos clínicos específicos con vinflunina en combinación con estos compuestos.

El uso concomitante de opiáceos podría aumentar el riesgo de estreñimiento.


REACCIONES ADVERSAS

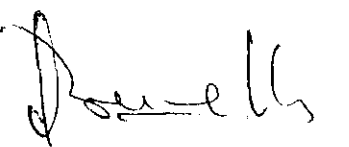
Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento recogidas en los dos ensayos de fase II y en un ensayo de fase III en pacientes con carcinoma de células transicionales del urotelio (450 pacientes tratados con vinflunina) fueron trastornos hematológicos, principalmente neutropenia 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.

Tabla 3. Reacciones adversas observadas en pacientes tratados con carcinoma de células transicionales del urotelio, tratados con vinflunina

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas	Peor Grado NCI por paciente (%)	
			Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección neutropénica	3.8	3.8


LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO


LUCAS S. BENELBAS ARGENTINA S.A.
FARMACIA DEL MEDICAMENTO
DR. DANIEL A. BENELBAS
COORDINADOR TÉCNICO
C.P. 1413

3549



		Infecciones (virales, bacterianas, fúngicas)	8.0	3.3
	Poco frecuente	Sepsis neutropénica	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	1.8	0.2
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	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	10.2	0.9
	Frecuente	Síncope	1.1	1.1
		Cefalea	6.2	0.7
		Mareos	5.3	0.4
		Neuralgia	6.0	0.4
		Disgeusia	3.1	0
	Poco frecuente	Neuropatía periférica motora	2.0	0
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Dolor de oído	1.3	0
	Poco frecuente	Vértigo	0.9	0.4
		Tinnitus	0.9	0
Trastornos cardíacos	Frecuente	Taquicardia	1.8	0.2
	Poco frecuente	Isquemia miocárdica	0.7	0.7
		Infarto de miocardio	0.2	0.2
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión	3.3	1.8
		Trombosis venosa	3.3	0.4
		Hipotensión	1.1	0.2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disnea	4.2	0.4
		Tos	2.7	0
	Poco frecuente	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	0.2	0.2
		Dolor faringolaríngeo	0.9	0

LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO

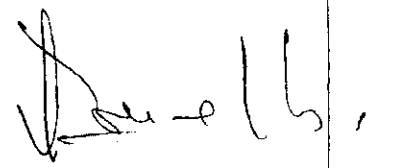
ANONIMO
FOLIO 147
MESA DE ENTRADAS
ANONIMO
FOLIO 147
MESA DE ENTRADAS
CONDUCTOR TECNICO
M. D. 9109

3549



Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Estreñimiento	54.9	15.3
		Dolor abdominal	22.2	4.9
		Vómitos	27.3	2.9
		Naúseas	40.9	2.9
		Estomatitis	26.9	2.7
		Diarrea	12.9	0.9
	Frecuente	Ileo	2.6	2.2
		Disfagia	2.0	0.4
		Trastornos bucales	5.7	0.2
		Dispepsia	5.6	0.2
	Poco frecuente	Odinofagia	0.4	0.2
		Trastornos gástricos	0.8	0
		Esofagitis	0.4	0.2
Trastornos gingivales		0.7	0	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Alopecia	28.7	NA
	Frecuente	Reacción cutánea	3.3	0
		Prurito	1.5	0
		Hiperhidrosis	1.1	0
Poco frecuente	Piel seca	0.9	0	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Mialgia	16.4	3.1
	Frecuente	Artralgia	8.7	0.7
		Dolor de espalda	4.9	0.4
		Dolor en la mandíbula	3.3	0.0
		Debilidad muscular	2.2	0.9
		Dolor en las extremidades	3.3	0
		Dolor óseo	2.4	0
		Dolor musculoesquelético	2.0	0
Poco frecuente	Insuficiencia renal	0.2	0.2	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy frecuente	Astenia / Cansancio	56.2	15.8
		Reacción en el lugar de la inyección	33.5	0.4
		Pirexia	10.9	0.4
	Frecuente	Dolor en el pecho	4.6	0.9
		Escalofríos	2.2	0.2
		Dolor	3.6	0.2
		Edema	1.4	0
	Poco frecuente	Extravasación	0.7	0
Exploraciones	Muy frecuente	Pérdida de peso	24.0	0.4


LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO


LUCIO A. DENEBAS
COMISARIO TÉCNICO
M. N. 5133

INDUSTRIAL ARGENTINA S.A.
FARMACIA QUE MEDICAMENT
LA FARMACIA ARGENTINA S.A.
COMISARIO TÉCNICO
M. N. 5133



complementarias	Poco frecuente	Aumento de las transaminasas	0.6	0
		Aumento de peso	0.2	0

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, así como 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 54,6% de los pacientes. La anemia grave y la trombocitopenia fueron menos frecuentes (17,3% y 4,9%, respectivamente). La neutropenia febril definida como RAN <1.000/mm3 y fiebre ≥ 38,5°C de origen desconocido sin infección clínica y microbiológicamente documentada (NCI CTC versión 2.0) se observó en el 6,7% de los pacientes. La infección con neutropenia de Grado 3/4 se observó en un 4,2% de los pacientes.

En total, 6 pacientes (1,3% 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 15,3% de los pacientes sufrieron estreñimiento grave durante el tratamiento con vinflunina. El íleo de Grado 3/4 observado en el 2,7% 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 0,2 % de los pacientes. Todos los casos remitieron durante el ensayo.

Trastornos cardiacos

Los efectos cardiacos 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 3,6% de los pacientes pero fue grave en raras ocasiones (Grado 3/4: 0,4%).

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

Trastornos oculares

Se notificó un caso de visión borrosa y un caso de disminución de la agudeza visual.

Trastornos endocrinos


Se han recogido tres casos de sospecha de Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH) en pacientes tratados con vinflunina en una indicación distinta a la autorizada.

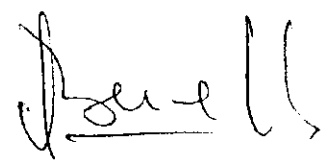
SOBREDOSIFICACIÓN:

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

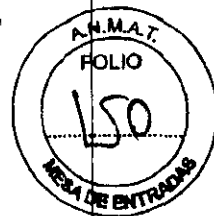
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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


LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO


S.A. ARGENTINA S.A.
FARMACIA MEDICAMENT
CALLE 14 N° 1000
CORREO ELECTRÓNICO

3549



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

Javlor 250 mg Viales x 10 ml 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

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 Béarn, 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

Directora Técnica: Claudia Machalinski, Farmacéutica - Bioquímica

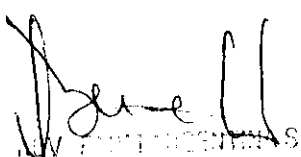
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°.....

Versión JV-1209-02

Fecha de última revisión - Abril 2010


LUC D. OTTAVIOLI
APODERADO


ROVAFARM ARGENTINA S.A.
PIERRE FABRE MEDICAMENT
11. RUE DELA MENTILES
COORDINADOR TÉCNICO
11.11.1993



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A. 7

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-022297-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **3549**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3 , por ROVAFARM ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: JAVLOR

Nombre/s genérico/s: VINFLUNINA DITARTRATO

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PIERRE FABRE MEDICAMENT, PRODUCTION, AQUITAINE – PHARM INTERNATIONAL–PFM- API.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: AVENUE DE BEARN, IDRON F-64320.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BRIG. JUAN MANUEL DE ROSAS 28385, VIRREY DEL PINO, LA MATANZA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (1).

Nombre Comercial: JAVLOR 50 MG.

Clasificación ATC: L01CA05

Indicación/es autorizada/s: MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMA AVANZADO O METASTASICO DE CELULAS 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 MAYOR O IGUAL A 2.

Concentración/es: 68.35 MG de VINFLUNINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: VINFLUNINA 68.35 MG.

Excipientes: AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 2 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I USP C/TAPON BUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 10 VIALES DE 2 ML DE SOLUCION INYECTABLE ESTERIL CONCENTRADA PARA PERFUSION

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 10 VIALES DE 2 ML DE SOLUCION INYECTABLE ESTERIL CONCENTRADA PARA PERFUSION.



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

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGER DE LA LUZ. CONSERVAR EN HELADERA A TEMPERATURA; desde 2 °C hasta 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: FRANCIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PIERRE FABRE MEDICAMENT, PRODUCTION, AQUITAINE –PHARM INTERNATIONAL –PFM- API.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: AVENUE DE BEARN, IDRON F-64320.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BRIG. JUAN MANUEL DE ROSAS 28385, VIRREY DEL PINO, LA MATANZA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE (2).

Nombre Comercial: JAVLOR 250 MG.

Clasificación ATC: L01CA05 .

Indicación/es autorizada/s: MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMA AVANZADO O METASTASICO DE CELULAS 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 MAYOR O IGUAL A 2..

Concentración/es: 341.75 MG de VINFLUNINA.



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A. 7

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: VINFLUNINA 341.75 MG.

Excipientes: AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 10 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: PERFUSION ENDOVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I USP C/ TAPON BUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 10 VIALES DE 10 ML DE SOLUCION INYECTABLE ESTERIL CONCENTRADA PARA PERFUSION.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 10 VIALES DE 10 ML DE SOLUCION INYECTABLE ESTERIL CONCENTRADA PARA PERFUSION.

Periodo de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL PARA PROTEGER DE LA LUZ. CONSERVAR EN HELADERA A TEMPERATURA; desde 2 °C hasta 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: FRANCIA .

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PIERRE FABRE MEDICAMENT, PRODUCTION, AQUITAINE – PHARM INTERNATIONAL–PFM- API.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: AVENUE DE BEARN, IDRON F-64320.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: BRIG. JUAN MANUEL DE ROSAS 28385, VIRREY DEL PINO, LA MATANZA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

5
A



Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas,

Regulación e Institutos

A.N.M.A.T.

Se extiende a ROVAFARM ARGENTINA S.A. el Certificado N° **55653**, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **02 JUL 2010** de _____,
siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

3549


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.