



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **6179**

BUENOS AIRES, **23 OCT 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008228-12-6 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 para la Especialidad Medicinal denominada JAVLOR / VINFLUNINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 50 mg/ml - 250 mg/ml, aprobada por Certificado N° 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 N°: 5904/96.

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

USA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°

**6179**

Que a fojas 403 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada JAVLOR / VINFLUNINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 50 mg/ml - 250 mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.653 y Disposición N° 3549/10, propiedad de la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 349 a 402.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3549/10 los prospectos autorizados por las fojas 349 a 366, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 6179

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 y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008228-12-6

DISPOSICIÓN N°

js

6179

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

MGA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6179**..... 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 Inscrito en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: JAVLOR / VINFLUNINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 50 mg/ml - 250 mg/ml.-

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

S-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3549/10.-	Prospectos de fs. 349 a 402, corresponde desglosar de fs. 349 a 366.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM

Moa



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

a la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de  
Autorización N° 55.653 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días.....,del mes de..... **23 OCT 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-008228-12-6

DISPOSICIÓN N°

js

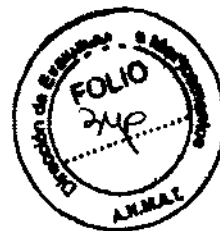
**6179**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

132

PROYECTO DE PROSPECTO

6179



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

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico (Código ATCL01CA05)

### 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  $\geq 2$ .

### 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 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.

#### 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.

RJV FARM ARGENTINA S.A.  
P.O. BOX 1000 MEDICAMENT  
DR. RUBEN A. BENELBAS  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 9183  
APODERADO

1/1



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: 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%) = [0,40 (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/m<sup>2</sup> hasta 400 mg/m<sup>2</sup>) 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

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 2 grupos de pacientes con insuficiencia renal clasificados según los valores calculados del clearance de creatinina (CrCl): grupo 1 (13 pacientes) con alteración moderada ( $40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ ) y grupo 2 ( $n=20$  pacientes) con alteración grave ( $20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$ ) 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. (Ver Posología)

#### **Pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$ 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 ( $\text{mg/m}^2$ )
[70 - 75]	17	320
[75 - 80]	15	280
$>80$	14	250

El *clearance* de la vinflunina estaba significativamente disminuido en pacientes  $\geq 80$  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.

RJV FARM ARGENTINA S.A.  
 PHARMACEUTICALS  
 D. RUBÉN A. BENELBAS  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 M. N. 9183  
 APODERADO

msa





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  $\geq 80$  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 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.

En estudios de reproducción, vinflunina mostró ser embrioletal 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), 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

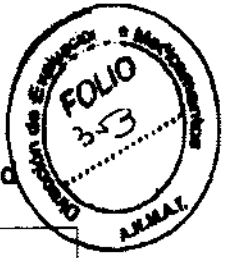
La posología recomendada es de 320 mg/m<sup>2</sup> de vinflunina, administrados en forma de perfusión intravenosa de 20 minutos de duración cada 3 semanas.

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/m<sup>2</sup>. 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/m<sup>2</sup> administrados cada 3 semanas en los ciclos posteriores.

Retraso o discontinuación de la dosis debido a toxicidad

160

6179



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

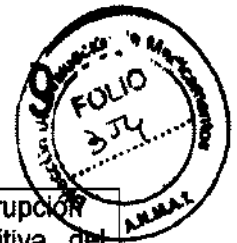
Toxicidad	Día 1 de la administración del tratamiento
Neutropenia (RAN < 1000/mm <sup>3</sup> ) o Trombopenia (plaquetas < 100000/mm <sup>3</sup> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retrasar hasta la recuperación (RAN ≥ 1000/mm<sup>3</sup> y plaquetas ≥ 100000/mm<sup>3</sup> y ajustar a la dosis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

**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 <sup>2</sup>			Dosis inicial de vinflunina de 280 mg/m <sup>2</sup>		
	Primer acontecimiento	2º acontecimiento consecutivo	3º acontecimiento consecutivo	Primer acontecimiento	2º acontecimiento consecutivo	
Neutropenia de Grado 4 (RAN < 500/mm <sup>3</sup> ) > 7 días						
Neutropenia febril (RAN < 1.000/mm <sup>3</sup> y fiebre ≥ 38,5 C)						

1-50

RJV FARM ARGENTINA S.A.  
 PÉREZ F. 896 MEDICAMENT  
 Dr. RUBEN A. BENELBAS  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 M. N. 9183  
 APODERADO



Mucositis o estreñimiento de Grado $\geq 5$ días o $\geq 3$ de cualquier duración <sup>1</sup>	280 mg/m <sup>2</sup>	250 mg/m <sup>2</sup>	Interrupción definitiva del tratamiento	250 mg/m <sup>2</sup>	Interrupción definitiva del tratamiento
Cualquier otra toxicidad de Grado $\geq 3$ (grave o con amenaza de vida) (excepto vómitos y náuseas <sup>2</sup> de Grado 3)					

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

<sup>1</sup> CTC del NCI Grado 4 la constipación se define como la obstrucción o megacolon tóxico, Grado 3 como una obstipación que requiere evaluación manual o enema, Grado 2 como que requiere laxantes. La "severa" y de Grado 4 como "con riesgo de vida"

<sup>2</sup> Las náuseas de Grado 3 según los CTC del NCI se define como ingesta no significativa, que requiere líquidos IV. Los vómitos de grado 3 como  $\geq 6$  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

**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 <sup>2</sup>	-	-	> 70% VN	Y	> LSN y $\leq 1,5 \times \text{LSN}$	y / o	> 1,5xLSN y $\leq 2,5 \times \text{LSN}$	y / o	> LSN y $\leq 5 \times \text{LSN}$
Nivel 2 250 mg/m <sup>2</sup>	A	O	$\geq 60\%$ VN	Y	> 1,5xLSNy $\leq 3 \times \text{LSN}$	Y	> LSN	y / o	> 5xLSN
Nivel 3 200 mg/m <sup>2</sup>	B	O	$\geq 50\%$ VN	Y	> 3xLSN	Y	> LSN	Y	> LSN

VN: Valor normal LSN: Límite superior normal

1.57

RJV FARM ARGENTINA S.A.  
 PLACE F BRE MEDICAMENT  
 Dr. RUBEN A. BENELBAS  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 M. N. 9183  
 APODERADO



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 x LSN o transaminasas aisladas > 2.5 x LSN  $\geq$  5xULN sólo en caso de metástasis hepáticas) o gamma glutamil transferasas (CGT) > 15 x 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.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (40 ml/min  $\leq$  CrCl  $\leq$  60 ml/min), la dosis recomendada es de 280 mg/m<sup>2</sup> administrada una vez cada 3 semanas

En pacientes con insuficiencia renal grave (20 ml/min  $\leq$  CrCl < 40 ml/min), la dosis recomendada es de 250 mg/m<sup>2</sup> 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 ( $\geq$  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/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.
- En pacientes de 80 años de edad o mayores, la dosis de vinflunina que debe administrarse es de 250 mg/m<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup>		Dosis inicial de Vinflunina 250mg/m <sup>2</sup>	
	Primer evento	Segundo evento	Primer evento	Segundo evento
Neutropenia grado 4 (RAN <500/mm <sup>3</sup> ) >7 días	250mg/m <sup>2</sup>	Discontinuación definitiva del tratamiento	225mg/m <sup>2</sup>	Discontinuación definitiva del tratamiento
Neutropia febril (RAN <1000/mm <sup>3</sup> ) Y fiebre $\geq$ 38,5°C				
Mucositis o entredimiento grado 2 $\geq$ 5 días o grado $\geq$ 3 cualquier duración <sup>1</sup>				
Cualquier otra toxicidad de grado $\geq$ 3 (grave o con				

4.000

*Ruben A. Benelbas*  
 R.V. F.I.R.M. ARGENTINA S.A.  
 PIERRE F.B.E. MED. IMEVT  
 Dr. RUBEN A. BENELBAS  
 CO-DIRECTOR TECNICO  
 M. N. 9183  
 APODERADO

817



riesgo de vida) (excepto grado 3 vómitos o náuseas) <sup>2</sup>				
---	--	--	--	--

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

<sup>1</sup> CTC del NCI Grado 4 la constipación se define como la obstrucción o megacolon tóxico, Grado 3 como una obstipación que requiere evaluación manual o enema, Grado 2 como que requiere laxantes. La "severa" y de Grado 4 como "con riesgo de vida"

<sup>2</sup> Las náuseas de Grado 3 según los CTC del NCI se define como ingesta no significativa, que requiere líquidos IV. Los vómitos de grado 3 como  $\geq 6$  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, linfedema, 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**).

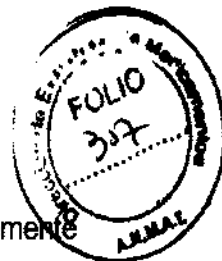
### **Precauciones generales para la preparación y administración**

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.

MFA

RJV FARM ARGENTINA S.A.  
PIERRE F. BRE MEDICAMENT  
Dr. RUBEN A. BENELBAS  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

6179



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

#### **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%) o de solución para infusión de glucosa 50mg/ml (5%). La solución diluida debe protegerse de la luz hasta su administración.

#### **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%).
  - 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 Javlor debe introducirse 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 introducirse 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 introducirse 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%).

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/mm<sup>3</sup> para la primera administración, RAN correspondiente al nivel basal < 100.000/mm<sup>3</sup> para administraciones subsiguientes.

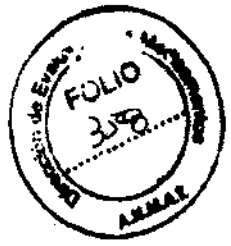
Plaquetas < 100.000 / mm<sup>3</sup>

Lactancia (Ver Advertencias y precauciones)

RJV FARM ARGENTINA S.A.  
PIERRE F. BRE MEDICAMENT  
Dr. RUBEN A. BENELBAS  
CO-DIRECTOR TECNICO

13/7

03170



## 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 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 espermatozoides 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).

MSA



**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/mm<sup>3</sup> o plaquetas < 100.000 /mm<sup>3</sup>. Para administraciones subsiguientes, la vinflunina esta contraindicada en pasientes con RAN < 1.000/mm<sup>3</sup> y/o las plaquetas < 100.000/ mm<sup>3</sup>.

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

**Trastornos gastrointestinales**

En el 15,3% de los pacientes tratados se produjo estreñimiento grave. El estreñimiento es reversible y no acumulativo. La constipación de grado 3 según los CTC del NCI se define como una obstipación que requiere evaluación manual o enema, la constipación de Grado 4 como una obstrucción o mega colon tóxico. La constipación es reversible y se deberán adoptarse medidas dietéticas especiales como la hidratación oral o la ingesta de fibras y mediante la administrar de laxantes o ablandadores fecales desde el día 1 al día 5 ó 7 del ciclo de tratamiento. Los pacientes con alto riesgo de sufrir estreñimiento (tratamiento concomitante con 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, definida como aquella que requiere laxantes durante mas de 5 días o de Grado ≥ 3 de cualquier duración, debe ajustarse la dosis de vinflunina (ver posología)

En caso de cualquier toxicidad gastrointestinal de Grado ≥ 3 (excepto vómitos y náuseas) y de mucositis (Grado 2 de más de 5 días de duración y Grado ≥ 3 de cualquier duración), es necesario un ajuste de dosis. El Grado 2 se define como "moderado" el Grado 3 como "severo" y el Grado 4 como "riesgo de vida" (ver.posologia)

**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.

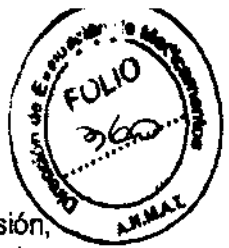
**Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)**

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

MGA



011 7 9



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

### **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 ( $\geq 75$ años)**

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

### **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.

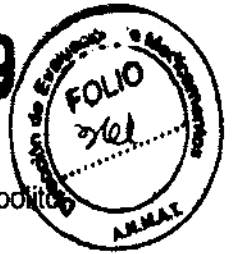
No se observaron interacciones farmacocinéticas en pacientes tratados con vinflunina en combinación con cisplatino, carboplatino, capecitabina, doxorubicina o gemcitabina.

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.

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

MSA.

RJV FARM ARGENTINA S.A.  
PIERRE F. BAYE MEDICAMENT  
Dr. RUBEN A. BENELBAS  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



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.

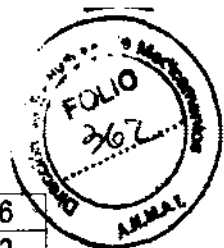
#### REACCIONES ADVERSAS

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.

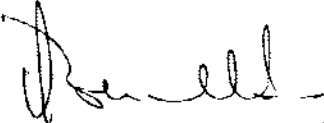
**Tabla 4. Reacciones adversas observadas en pacientes tratados con carcinoma de células transicionales del urotelio, tratados con vinflunina**

Clasificación por órganos y sistemas.	Frecuencia	Reacciones Adversas	Peor Grado según NCI por paciente (%)	
			Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Infección neutropenia	3,8	3,8
		Infecciones (viral, bacteriana, fúngica)	6,9	2,7
	Poco frecuente	Sepsis neutropénica	0,2	0,2



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia <sup>9</sup>	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	Frecuente	Neuropatía sensorial periférica	9,8	0,9
		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	0,7	0
		Raro	Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible*	0,03 <sup>b</sup>
Trastornos Oculares	Poco frecuente	Ateraciones de la visión	0,4	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 de miocardio	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	2,2	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	26,9	2,7

M5a

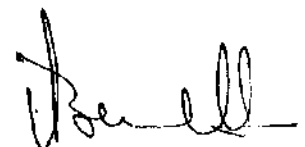
  
 RJV F.H.W. ARGENTINA S.A.  
 PHARMA F.H.W. MEDICAMENT  
 Dr. RUBEN A. BENELBAS  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 M. N. 9183  
 APDOERADO

	Frecuente	Diarrea	12,9	0,9
		Íleo	2,7	2,2
		Disfagia	2,0	0,4
		Trastornos bucales	4,7	0,2
	Poco frecuente	Dispepsia	5,6	0,2
		Odinofagia	0,4	0,2
		Trastornos gástricos	0,8	0
		Esofagitis	0,4	0,2
		Trastorno gingival	0,7	0
<b>Neoplasia benigno, maligno e inespecífico</b>	Desconocido	Dolor tumoral <sup>a</sup>	--	--
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuente	Alopecia	28,7	NA
	Frecuente	Erupción	1,6	0
		Urticaria	1,3	0
		Prurito	1,3	0
		Hiperhidrosis	1,1	0
	Poco frecuente	Piel seca	0,9	0
		Eritema	0,4	0
<b>Trastornos de tejido conectivo y musculoesquelético</b>	Muy frecuente	Mialgia	16,4	3,1
	Frecuente	Debilidad muscular	2,2	0,9
		Artralgia	8,0	0,7
		Dolor de espalda	4,9	0,4
		Dolor en la mandíbula	3,3	0,0
		Dolor en las extremidades	3,3	0
		Dolor en los huesos	2,4	0
		Dolor musculoesquelético	2,0	0
<b>Trastornos Renales y Urinarios</b> <b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>	Poco frecuente	Insuficiencia renal	0,2	0,2
	Muy frecuente	Astenia/fatiga	55,3	15,8
		Reacción en el sitio de inyección	27,6	0,4
		Pirexia	10,9	0,4
	Frecuente	Dolor pectoral	4,4	0,9
		Escalofríos	2,2	0,2
		Dolor	3,6	0,2
		Edema	1,3	0
	Poco frecuente	Extravasación	0,7	0
	<b>Investigaciones</b>	Muy frecuente	Disminución del peso	24,0
Poco frecuente		Aumento de las transaminasas	0,4	0
		Aumento del peso	0,2	0

<sup>a</sup> reacciones adversas informadas en función de la experiencia post-comercialización.

<sup>b</sup> frecuencia calculada sobre la base del ensayo clínico no TCCU

MSD





### 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 50,2% de los pacientes. La anemia grave y la trombocitopenia fueron menos frecuentes (10,4% y 3,5%, respectivamente). La neutropenia febril definida como RAN  $< 1.000/mm^3$  y fiebre  $\geq 38,5^\circ C$  de origen desconocido sin infección clínica y microbiológicamente documentada (NCI CTC versión 2.0) se observó en el 5,3% de los pacientes. La infección con neutropenia de Grado 3/4 se observó en un 3,3% de los pacientes.

En total, 7 pacientes (0,5% 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 1,8% 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 0,1 % de los pacientes. Todos los casos remitieron durante el ensayo.

Se han informado casos aislados 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 3,3% 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..

#### ***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.

6179



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano 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**

#### **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**

**RJV-FARM ARGENTINA S.A.**  
45445 F 896 MEDICAMENT  
Dr. RUBEN A BENDIAS  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M M 0189

6179



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° 55.653

Versión PJSI/02/0912

Fecha de última revisión - Septiembre 2012

MCB

  
S.C.V. F.H.M. ARGENTINA S.A.  
P. 2446 F. 89E MEDICAMENT  
DR. RUBEN A. BENELBAS  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M. N. 9163  
APODERADO