

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Javlor 25 mg/ ml concentrado para solución para perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Un ml de concentrado contiene 25 mg de vinflunina (como ditartrato).

Un vial de 2 ml contiene 50 mg de vinflunina (como ditartrato).

Un vial de 4 ml contiene 100 mg de vinflunina (como ditartrato).

Un vial de 10 ml contiene 250 mg de vinflunina (como ditartrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

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

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

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

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

#### Posología

La dosis 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 (PS) igual a 1 o igual a 0 con 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.

#### 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 sección 4.4).

#### Retraso o interrupción de la dosis debido a la toxicidad

**Tabla 1: Retraso de dosis en los ciclos posteriores debido a la toxicidad**

Toxicidad	Día 1 de la administración del tratamiento
Neutropenia (RAN < 1000 /mm <sup>3</sup> ) o Trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> )	- Retrasar hasta la recuperación (RAN ≥ 1.000/mm <sup>3</sup> y plaquetas ≥ 100.000/mm <sup>3</sup> ) y ajustar la dosis si es necesario (ver tabla 2) - Interrupción si en 2 semanas no hay recuperación
Toxicidad en órganos: moderada, grave o amenaza para la vida	- Retrasar hasta la recuperación por toxicidad o toxicidad leve, o hasta el estado basal inicial y ajustar la dosis si es necesario (ver tabla 2) - Interrupción si en 2 semanas no hay recuperación
Isquemia cardíaca en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho	- Interrupción

#### Ajustes de dosis por toxicidad

**Tabla 2: Ajustes de dosis por toxicidad**

Toxicidad (NCI CTC v 2.0)*	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	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
Neutropenia febril (RAN < 1.000/mm <sup>3</sup> y fiebre ≥ 38,5 °C)					
Mucositis o estreñimiento de Grado 2 ≥ 5 días o Grado ≥ 3 de cualquier duración <sup>1</sup>					
Cualquier otra toxicidad de Grado ≥ 3 (grave o amenaza para la vida) (excepto vómitos y náuseas <sup>2</sup> de Grado 3)					

\* National Cancer Institute, Criterios comunes de toxicidad Versión 2.0 (NCI CTC v 2.0)

<sup>1</sup>El estreñimiento de Grado 2 se define en los NCI CTC como el que requiere laxantes, el de Grado 3 como un estreñimiento grave que requiere evacuación manual o un enema, el de Grado 4 como una obstrucción o megacolon

tóxico. La mucositis de Grado 2 se define como “moderada”, la de Grado 3 como “grave” y la de Grado 4 como “amenaza para la vida”.

<sup>2</sup>La náusea de Grado 3 se define en los NCI CTC como náuseas sin ingesta significativa, lo que requiere líquidos intravenosos. La de Grado 3 vómitos  $\geq 6$  episodios en 24 horas sobre el pretratamiento; o la necesidad de líquidos intravenosos.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

Se ha finalizado un estudio de farmacocinética y tolerabilidad de fase I en pacientes con la función hepática alterada (ver sección 5.2). La farmacocinética de vinflunina no se vió modificada en esos pacientes, sin embargo y debido principalmente a modificaciones de los parámetros biológicos hepáticos tras la administración de vinflunina (gama-glutamyl transferasas (GGT), transaminasas, bilirrubina), se han establecido las siguientes recomendaciones de dosis:

- No se requiere un ajuste de dosis en pacientes:

- con un tiempo de protrombina  $> 70\%$  VN (Valor Normal) y que presentan como mínimo uno de los siguientes criterios: [ LSN (Límite Superior Normal)  $<$  bilirrubina  $\leq 1,5 \times$ LSN y/o  $1,5 \times$ LSN  $<$  transaminasas  $\leq 2,5 \times$ LSN y/o LSN  $<$  GGT  $\leq 5 \times$ LSN ],
- con transaminasas  $\leq 2,5 \times$ LSN ( $< 5 \times$ LSN únicamente en el caso de metástasis hepáticas).

- La dosis recomendada de vinflunina es de 250 mg/m<sup>2</sup> administrada una vez cada 3 semanas en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh grado A) o en pacientes con un tiempo de protrombina  $\geq 60\%$  VN y  $1,5 \times$ LSN  $\leq$  bilirrubina  $\leq 3 \times$ LSN y que presentan como mínimo uno de los siguientes criterios: [ transaminasas  $>$  LSN y/o GGT  $> 5 \times$ LSN ].

- La dosis recomendada de vinflunina es de 200 mg/m<sup>2</sup> administrada una vez cada 3 semanas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh grado B) o en pacientes con un tiempo de protrombina  $\geq 50\%$  VN y bilirrubina  $> 3 \times$ LSN y transaminasas  $>$  LSN y GGT  $>$  LSN.

No ha sido estudiado el uso de vinflunina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C), ni en pacientes con un tiempo de protrombina  $< 50\%$  VN o bilirrubina  $> 5 \times$ LSN o con transaminasas aisladas  $> 2,5 \times$ LSN ( $\geq 5 \times$ LSN únicamente en el caso de metástasis hepáticas) o con GGT  $> 15 \times$ LSN.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

En 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 sección 5.2).

Para los demás ciclos, la dosis debe ajustarse en función de la toxicidad, como se muestra en la tabla 3 a continuación.

### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$ años)*

No se requiere ningún ajuste de dosis por la edad en pacientes menores de 75 años (ver sección 5.2).

La dosis recomendada en pacientes de por lo menos 75 años de edad es la siguiente:

- en pacientes de por lo menos 75 años de edad pero menores de 80 años, la dosis de vinflunina que debe administrarse es de 280 mg/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 demás ciclos, la dosis debe ajustarse en función de la toxicidad, como se muestra en la tabla 3 a continuación:

**Tabla 3: Ajuste de dosis por toxicidad en insuficiencia renal y en pacientes de edad avanzada**

Toxicidad (NCI CTC v 2.0)*	Ajuste de dosis			
	Dosis inicial de vinflunina de 280 mg/m <sup>2</sup>		Dosis inicial de vinflunina de 250 mg/m <sup>2</sup>	
	Primer acontecimiento	2° acontecimiento consecutivo	Primer acontecimiento	2° acontecimiento consecutivo
Neutropenia Grado 4 (RAN < 500/mm <sup>3</sup> ) > 7 días	250 mg/m <sup>2</sup>	Interrupción definitiva del tratamiento	225 mg/m <sup>2</sup>	Interrupción definitiva del tratamiento
Neutropenia febril (RAN < 1.000/mm <sup>3</sup> y fiebre ≥ 38,5 °C)				
Mucositis o estreñimiento de Grado 2 ≥ 5 días o Grado ≥ 3 de cualquier duración <sup>1</sup>				
Cualquier otra toxicidad de Grado ≥ 3 (grave o amenaza para la vida) (excepto vómitos y náuseas <sup>2</sup> de Grado 3)				

\* National Cancer Institute, Criterios comunes de toxicidad Versión 2.0 (NCI CTC v 2.0)

<sup>1</sup>El estreñimiento de Grado 2 se define en los NCI CTC como el que requiere laxantes, el de Grado 3 como un estreñimiento grave que requiere evacuación manual o un enema, el de Grado 4 como una obstrucción o megacolon tóxico. La mucositis de Grado 2 se define como “moderada”, la de Grado 3 como “grave” y la de Grado 4 como “amenaza para la vida”.

<sup>2</sup>Las náuseas de Grado 3 se define en los NCI CTC como náuseas sin ingesta significativa, lo que requiere líquidos intravenosos. Los vómitos de Grado 3 como ≥ 6 episodios en 24 horas sobre el pretratamiento; o la necesidad de líquidos intravenosos.

#### *Población pediátrica*

Javlor no tiene ninguna indicación adecuada para su uso en la población pediátrica.

#### Forma de administración

##### *Precauciones a tomar antes de manipular o administrar el medicamento*

Javlor debe diluirse antes de su administración. Javlor es para un solo uso.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver sección 6.6.

Javlor SÓLO DEBE administrarse por vía intravenosa. 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 (ver sección 4.4). En caso de venas pequeñas o esclerosadas, linfedema o venopunción reciente de 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 la sección 6.6.

### 4.3 Contraindicaciones

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

Infección grave actual o reciente (menos de 2 semanas).

Recuentos basales RAN  $< 1.500/\text{mm}^3$  en la primera administración, recuentos basales RAN  $< 1.000/\text{mm}^3$  en administraciones posteriores (ver sección 4.4).

Plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$  (ver sección 4.4).

Lactancia (ver sección 4.6).

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Toxicidad hematológica

La neutropenia, la leucopenia, la anemia y la trombocitopenia son reacciones adversas frecuentes a vinflunina. Debe realizarse una adecuada evaluación del recuento sanguíneo completo para comprobar el valor del RAN, los valores de plaquetas y de hemoglobina antes de la administración de vinflunina en perfusión (ver sección 4.3).

El inicio con vinflunina está contraindicado en pacientes con recuentos basales RAN  $< 1.500/\text{mm}^3$  o plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$ . En administraciones posteriores, la vinflunina está contraindicada en pacientes con un recuento basal RAN  $< 1.000/\text{mm}^3$  o plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$ .

La dosis recomendada debe reducirse en pacientes con toxicidad hematológica (ver sección 4.2).

#### Trastornos gastrointestinales

El estreñimiento de Grado  $\geq 3$  se produjo en el 15,3% de los pacientes tratados. El estreñimiento de Grado 3 se define en los NCI CTC como un estreñimiento grave que requiere una evacuación manual o un enema, el estreñimiento de Grado 4 es una obstrucción o megacolon tóxico. El estreñimiento es reversible y puede prevenirse con medidas dietéticas especiales como la hidratación oral, la ingesta de fibra, y con la administración de laxantes como estimulantes 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 con un laxante osmótico, una vez al día por la mañana antes del desayuno, desde el día 1 hasta el día 7.

En caso de estreñimiento de Grado 2, definido como que requiere laxantes, de 5 días o más de duración o de Grado  $\geq 3$  de cualquier duración, debe ajustarse la dosis de vinflunina (ver sección 4.2).

En caso de cualquier toxicidad gastrointestinal de Grado  $\geq 3$  (excepto vómitos o náuseas) o de mucositis (Grado 2 de 5 días o más de duración o Grado  $\geq 3$  de cualquier duración), es necesario un ajuste de dosis. El Grado 2 se define como “moderado”, el Grado 3 como “grave” y el Grado 4 como “amenaza para la vida” (ver Tabla 2 en la sección 4.2).

#### 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 sección 4.8). No se recomienda el uso concomitante de dos o más medicamentos que prolonguen el intervalo QT/QTc (ver sección 4.5).

Se recomienda especial atención al administrar vinflunina a pacientes con antecedentes de infarto de miocardio/isquemia o angina de pecho (ver sección 4.8). 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.

Los síntomas clínicos típicos son, con diferentes grados: neurológicos (cefalea, confusión, convulsiones, trastornos visuales), sistémicos (hipertensión), y gastrointestinales (náuseas, vómitos).

Los signos radiológicos son anomalías de la materia blanca de las regiones cerebrales posteriores. En los pacientes que desarrollan síntomas de SEPR se debe controlar la presión arterial. Para confirmar el diagnóstico, se recomiendan las imágenes cerebrales.

Los síntomas clínicos y radiológicos habitualmente se resuelven rápidamente sin secuelas después de la interrupción del tratamiento.

Se debe considerar la interrupción de vinflunina en pacientes que desarrollan signos neurológicos de SEPR (ver sección 4.8).

#### Hiponatremia

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

#### Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse la dosis recomendada (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave debe reducirse la dosis recomendada (ver sección 4.2).

#### Pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$ años)

La dosis recomendada debe reducirse en pacientes de 75 años de edad y mayores (ver sección 4.2).

#### Interacciones

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores potentes del citocromo CYP3A4 y vinflunina (ver sección 4.5).

#### Administración

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

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 tal como se describe en la sección 6.6.

#### Anticoncepción

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 sección 4.6).

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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 como 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 o gemcitabina.

No se observaron interacciones farmacocinéticas en pacientes cuando la vinflunina se combinó con la doxorubicina. Sin embargo, esta combinación se asoció con un riesgo particularmente elevado de toxicidad hematológica.

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-O-deacetil 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 secciones 4.4 y 5.2).

Debe evitarse el uso concomitante de vinflunina con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT/QTc (ver sección 4.4.).

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 para doxorubicinol, las concentraciones del metabolito 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.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Anticoncepción en hombres y mujeres

Tanto pacientes hombres como mujeres deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas hasta tres meses después de finalizar el tratamiento.

##### 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 (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta los resultados de los estudios en animales y la acción farmacológica del medicamento, existe un potencial riesgo de que se produzcan anormalidades 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 se 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.

#### Lactancia

Se desconoce si vinflunina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Debido a los posibles efectos muy dañinos en los niños, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con vinflunina (ver sección 4.3).

#### Fertilidad

Debe pedir consejo sobre la conservación del esperma antes del tratamiento ya que cabe la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con vinflunina.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Javlor puede producir efectos adversos tales como fatiga (muy frecuentes) y mareos (frecuentes) que pueden afectar a la influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas de forma leve a moderada. Debe advertirse a los pacientes que no deben conducir o utilizar máquinas si sufren algún efecto adverso que pueda afectar a su capacidad para llevar a cabo estas actividades (ver sección 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

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.

#### Tabla de reacciones adversas

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 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	2,4	2,4
		Infecciones (virales, bacterianas, fúngicas)	7,6	3,6
	Poco frecuente	Sepsis neutropénica	0,2	0,2
Neoplasias benignas, malignas y no	Poco frecuentes	Dolor tumoral <sup>a</sup>	0,2	0,2

<b>especificadas</b>					
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	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	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Frecuente	Hipersensibilidad	1,3	0,2	
<b>Trastornos endocrinos</b>	Poco frecuente	Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH) <sup>a</sup>	0,4 <sup>b</sup>	0,4 <sup>b</sup>	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy frecuente	Hiponatremia	39,8	11,7	
		Disminución del apetito	34,2	2,7	
	Frecuente	Deshidratación	4,4	2,0	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Frecuente	Insomnio	5,1	0,2	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuente	Neuropatía sensorial periférica	11,3	0,9	
		Síncope	1,1	1,1	
		Cefalea	6,2	0,7	
		Mareos	5,3	0,4	
		Neuralgia	4,4	0,4	
		Disgeusia	3,3	0	
			Neuropatía	1,3	0
	Poco frecuente	Neuropatía periférica motora	0,4	0	
	Rara	Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible <sup>a</sup>	0,03 <sup>b</sup>	0,03 <sup>b</sup>	
<b>Trastornos oculares</b>	Poco frecuente	Alteración visual	0,4	0	
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Frecuente	Dolor de oído	1,1	0	
	Poco frecuente	Vértigo	0,9	0,4	
		Tinnitus	0,9	0	
<b>Trastornos cardíacos</b>	Frecuente	Taquicardia	1,8	0,2	
	Poco frecuente	Isquemia miocárdica	0,7	0,7	
		Infarto de miocardio	0,2	0,2	
<b>Trastornos vasculares</b>	Frecuente	Hipertensión	3,1	1,6	
		Trombosis venosa	3,6	0,4	
		Flebitis	2,4	0	
		Hipotensión	1,1	0,2	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuente	Disnea	4,2	0,4	
		Tos	2,2	0	
	Poco frecuente	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda	0,2	0,2	
		Dolor faringolaríngeo	0,9	0	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuente	Estreñimiento	54,9	15,1	
		Dolor abdominal	21,6	4,7	
		Vómitos	27,3	2,9	
		Náuseas	40,9	2,9	

		Estomatitis	27,1	2,7
		Diarrea	12,9	0,9
	Frecuente	Íleo	2,7	2,2
		Disfagia	2,0	0,4
		Trastornos bucales	4,0	0,2
		Dispepsia	5,1	0,2
		Odinofagia	0,4	0,2
	Poco frecuente	Trastornos gástricos	0,9	0
		Esofagitis	0,4	0,2
Trastornos gingivales		0,7	0	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Muy frecuente	Alopecia	28,9	NA
	Frecuente	Erupción	1,8	0
		Urticaria	1,1	0
		Prurito	1,1	0
		Hiperhidrosis	1,1	0
	Poco frecuente	Piel seca	0,9	0
Eritema		0,4	0	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy frecuente	Mialgia	16,7	3,1
	Frecuente	Debilidad muscular	1,8	0,7
		Artralgia	7,1	0,4
		Dolor de espalda	4,9	0,4
		Dolor en la mandíbula	5,6	0
		Dolor en las extremidades	2,4	0
		Dolor óseo	2,9	0
		Dolor musculoesquelético	2,7	0,2
Poco frecuente	Insuficiencia renal	0,2	0,2	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuente	Astenia/Cansancio	55,3	15,8
		Reacción en el lugar de la inyección	26,4	0,4
		Pirexia	11,7	0,4
	Frecuente	Dolor en el pecho	4,7	0,9
		Escalofríos	2,2	0,2
		Dolor	3,1	0,2
		Edema	1,1	0
	Poco frecuente	Extravasación	0,7	0
<b>Exploraciones complementarias</b>	Muy frecuente	Pérdida de peso	24,0	0,4
	Poco frecuente	Aumento de las transaminasas	0,4	0
		Aumento de peso	0,2	0

<sup>a</sup>reacciones adversas notificadas en la experiencia post-comercialización

<sup>b</sup>frecuencia calculada en base a un ensayo clínico no TCCU

#### Reacciones adversas en todas las indicaciones

Se describen a continuación las reacciones adversas potencialmente graves producidas en pacientes con carcinoma de células transicionales del urotelio y en pacientes con otra enfermedad distinta a la de esta 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 43,8% de los pacientes. La anemia grave y la trombocitopenia fueron menos frecuentes (8,8 y 3,1%, respectivamente). La neutropenia febril definida como RAN < 1.000/mm<sup>3</sup> y fiebre ≥ 38,5°C de origen desconocido sin infección clínica y microbiológicamente documentada (NCI CTC versión 2.0) fue observada en el 5,2% de los pacientes. La infección con neutropenia de Grado 3/4 se observó en un 2,8% de los pacientes.

En total, 8 pacientes (0,6% de la población tratada) murieron a causa de la infección como complicación producida durante la neutropenia.

#### *Trastornos gastrointestinales*

El estreñimiento es un efecto de clase de los alcaloides de la vinca: el 11,8% de los pacientes sufrieron estreñimiento grave durante el tratamiento con vinflunina. El íleo de Grado 3/4 observado en el 1,9% de los pacientes fue reversible cuando hubo intervención médica. El estreñimiento debe ser tratado mediante atención médica (ver sección 4.4).

#### *Trastornos del sistema nervioso*

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

Se han notificado casos raros de Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (ver sección 4.4).

#### *Trastornos cardiacos*

Los efectos cardíacos son un efecto de clase conocido de los alcaloides de la vinca. Se produjo infarto de miocardio o isquemia en un 0,5% de los pacientes, la mayoría de ellos con enfermedad cardiovascular pre-existente o factores de riesgo. Un paciente falleció después de un infarto de miocardio y otro debido a una parada cardiorrespiratoria.

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

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Se produjo disnea en un 3,2% de los pacientes pero fue grave en raras ocasiones (Grado 3/4: 1,2%).

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

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **Sistema Nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

## **4.9 Sobredosis**

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

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.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, alcaloides de la vinca y análogos, código ATC: L01CA05

#### Mecanismo de acción

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

#### Clínica, eficacia y seguridad

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

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

En el ensayo clínico de fase III, multicéntrico, abierto y controlado, 253 pacientes fueron aleatorizados a recibir vinflunina + MTS (mejor tratamiento de soporte) 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 el periodo 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 tratados o no previamente 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 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.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Jaylor en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de carcinoma de vejiga y de uréter y en el tratamiento de carcinoma de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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.

### Biotransformación

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 el cual 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 confirmó 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 (ver sección 4.2).

#### *Insuficiencia renal*

Se realizó un ensayo farmacocinético de fase I en 2 grupos de pacientes con insuficiencia renal clasificados según los valores calculados del aclaramiento de creatinina (CrCl): grupo 1 (n=13 pacientes) con insuficiencia moderada ( $40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ ) y grupo 2 (n=20 pacientes) con insuficiencia grave ( $20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ ml/min}$ ). Los resultados farmacocinéticos de este estudio indicaron una reducción del aclaramiento de vinflunina cuando disminuye el aclaramiento de creatinina. Estos datos han

sido confirmados posteriormente por el análisis de farmacocinética poblacional (56 pacientes con CrCl entre 20 ml/min y 60 ml/min), demostrando que el 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 insuficiencia renal moderada y grave (ver sección 4.2).

#### *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)	Número de pacientes	Vinflunina (mg/m <sup>2</sup> )
[ 70 – 75 [	17	320
[ 75 – 80 [	15	280
$\geq 80$	14	250

El aclaramiento 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.

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 función de la toxicidad (ver sección 4.2).

#### *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.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

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

Los datos preclínicos mostraron la presencia de neutropenia de moderada a grave y anemia leve en todas las especies estudiadas, con toxicidad hepática en perros y ratas (caracterizada por aumentos dosis dependiente en las transaminasas hepáticas y necrosis hepática/alteraciones hepatocelulares a altas dosis). Estos efectos tóxicos fueron dosis dependientes 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 un 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Agua para preparaciones inyectables.

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

### **6.3 Periodo de validez**

#### Vial cerrado

3 años.

#### 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 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°C - 8°C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2°C-8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Javlor se presenta en viales transparentes de vidrio tipo I cerrados con un tapón de goma gris de butilo o negro de clorobutilo protegido por un precinto de aluminio sellado y una cápsula. Cada vial contiene 2 ml (50 mg de vinflunina), 4 ml (100 mg de vinflunina) o 10 ml (250 mg vinflunina) de concentrado para solución para perfusión.

Envases de 1 y 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

#### Precauciones generales para la preparación y administración

Vinflunina es un medicamento antineoplásico citotóxico y, como sucede con otros compuestos potencialmente tóxicos, Javlor debe manipularse con precaución. Deben tenerse en cuenta los procedimientos para la correcta manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos. Todos los procedimientos de transferencia requieren el seguimiento estricto de técnicas asépticas, usando

preferentemente una cabina de seguridad de flujo laminar vertical. Javlor solución para perfusión únicamente puede ser preparado y administrado por personal con la formación adecuada y experiencia en las técnicas de manipulación de agentes citotóxicos. Las mujeres de la plantilla del hospital que estén embarazadas no deben manipular Javlor.

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

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

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

#### Dilución del concentrado

El volumen de Javlor (concentrado) correspondiente a la dosis calculada de vinflunina debe mezclarse en una bolsa de 100 ml de solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). También puede utilizarse solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%). La solución diluida debe protegerse de la luz hasta su administración (ver sección 6.3).

#### Forma de administración

Para uso SÓLO por vía intravenosa.

Javlor es para un solo uso.

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

- Se establecerá un acceso venoso para una bolsa de 500 ml de solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%), preferentemente en una vena grande en la parte superior del antebrazo o utilizando una vía venosa central.
- Deben evitarse las venas del dorso de la mano y las cercanas a las articulaciones.
- La perfusión intravenosa debe iniciarse con la mitad de una bolsa de 500 ml de solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%), es decir, 250 ml, a una velocidad de flujo adecuada para irrigar la vena.
- La solución para perfusión de Javlor debe perfundirse 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 perfundirse 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, 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 perfundirse a un flujo de 300 ml/h. Para irrigar la vena, la administración de Javlor debe ir siempre seguida por la administración de al menos un volumen igual de solución para infusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de solución para infusión de glucosa 50 mg/ml (5%).

#### Eliminación

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pierre Fabre Médicament  
Place Abel Gance, 45  
F-92100 Boulogne  
Francia

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/550/001-012

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 21 de Septiembre de 2009.

Fecha de la última renovación:

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

MM/YYYY

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pierre Fabre Médicament Production  
Etablissement Aquitaine Pharm International  
Avenue du Béarn  
F-64320 Idron  
France

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACION QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CAJA

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Javlor 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión  
vinflunina

#### 2. PRINCIPIO ACTIVO

Un ml de concentrado contiene 25 mg de vinflunina (como ditartrato).

Un vial de 2 ml contiene 50 mg de vinflunina (como ditartrato).

Un vial de 4 ml contiene 100 mg de vinflunina (como ditartrato).

Un vial de 10 ml contiene 250 mg de vinflunina (como ditartrato).

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Agua para preparaciones inyectables

#### 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión

1 vial de 2 ml

10 viales de 2 ml

1 vial de 4 ml

10 viales de 4 ml

1 vial de 10 ml

10 viales de 10 ml

50 mg /2 ml

100 mg /4 ml

250 mg /10 ml

#### 5. FORMA Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN

SÓLO para uso por vía intravenosa, tras su dilución.

Si se administra por otras vías puede resultar mortal.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIALES, SI ES NECESARIO**

Citotóxico: manipular con precaución.

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD:

Leer el prospecto para la caducidad del medicamento diluido.

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.



Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

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.

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pierre Fabre Médicament  
45, Place Abel Gance  
F-92100 Boulogne  
France

**12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/550/001 (envase que contiene 1 vial de 2 ml con tapón gris)  
EU/1/09/550/002 (envase que contiene 10 viales de 2 ml con tapón gris)  
EU/1/09/550/003 (envase que contiene 1 vial de 4 ml con tapón gris)  
EU/1/09/550/004 (envase que contiene 10 viales de 4 ml con tapón gris)  
EU/1/09/550/005 (envase que contiene 1 vial de 10 ml con tapón gris)  
EU/1/09/550/006 (envase que contiene 10 viales de 10 ml con tapón gris)  
EU/1/09/550/007 (envase que contiene 1 vial de 2 ml con tapón negro)

EU/1/09/550/008 (envase que contiene 10 viales de 2 ml con tapón negro)  
EU/1/09/550/009 (envase que contiene 1 vial de 4 ml con tapón negro)  
EU/1/09/550/010 (envase que contiene 10 viales de 4 ml con tapón negro)  
EU/1/09/550/011 (envase que contiene 1 vial de 10 ml con tapón negro)  
EU/1/09/550/012 (envase que contiene 10 viales de 10 ml con tapón negro)

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VIA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Javlor 25 mg/ml concentrado estéril  
vinflunina  
SÓLO para uso IV, tras su dilución

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Ver prospecto

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot:

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMENO O EN UNIDADES**

50 mg/2 ml  
100 mg/4 ml  
250 mg/10 ml

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## **PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO**

### **Javlor 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión vinflunina**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Javlor y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Javlor
3. Cómo usar Javlor
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Javlor
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Javlor y para qué se utiliza**

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

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

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Javlor**

##### **No use JAVLOR**

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

##### **Advertencias y precauciones**

Informe a su médico:

- si tiene problemas de hígado, riñones o corazón,
- si padece cualquiera de los síntomas neurológicos tales como dolor de cabeza, cambios del estado mental que pueden conducir a confusión y coma, convulsiones, visión borrosa y presión arterial alta puede ser necesario dejar de tomar este medicamento,
- si está tomando algún medicamento mencionado a continuación en “Uso de otros medicamentos”,

- si tiene estreñimiento, o si está siendo tratado con medicamentos contra el dolor (opioides), o si ha tenido cáncer abdominal, o le han sometido a cirugía abdominal,
- si tiene intención de concebir un niño (ver “Embarazo, lactancia y fertilidad” a continuación).

Su médico controlará de forma regular los recuentos de sus células sanguíneas antes y durante su tratamiento, puesto que la disminución de los recuentos de células sanguíneas es un efecto adverso frecuente del tratamiento con Javlor.

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

### **Uso en niños y adolescentes**

Javlor no debe ser utilizado en niños y en adolescentes.

### **Uso de Javlor con otros medicamentos**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Concretamente, informe a su médico si está tomando algún medicamento que contenga cualquiera de las sustancias activas siguientes:

- ketoconazol e itraconazol, utilizados en caso de infecciones por hongos,
- opioides, utilizados para tratar el dolor.
- ritonavir, utilizado para tratar la infección por el virus del VIH,
- doxorubicina y doxorubicina pegilada liposomal, utilizado para tratar ciertos tipos de cáncer,
- rifampicina, utilizada para el tratamiento de la tuberculosis o la meningitis,
- preparaciones a base de plantas que contengan *Hypericum perforatum* (Hierba de San Juan) que se utiliza para el tratamiento de la depresión leve o moderada.

### **Javlor con alimentos y bebidas**

Informe a su médico si consume zumo de pomelo ya que puede aumentar el efecto de Javlor.

También debe beber agua y comer alimentos de alto contenido en fibra.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

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

Si es una mujer o un hombre en edad fértil, debería usar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento y durante los 3 meses posteriores a su última dosis de Javlor.

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

No debe dar el pecho durante el tratamiento con Javlor.

Si quisiera tener hijos, consulte con su médico. Quizás quiera pedir consejo sobre bancos de esperma antes de empezar el tratamiento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Javlor puede producir efectos adversos, como cansancio y mareos.

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

### 3. Cómo usar Javlor

#### Dosis

La dosis recomendada en pacientes adultos es de 320 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal (lo calculará el médico de acuerdo con su peso y altura). El tratamiento se repetirá cada 3 semanas.

Su médico ajustará la dosis inicial de Javlor en función de su edad y condiciones físicas y en situaciones específicas:

- si ha sido sometido previamente a irradiación de la pelvis,
- si tiene un problema moderado o grave en los riñones,
- si tiene problemas de hígado.

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

#### Cómo se administra Javlor

JAVLOR le será administrado en perfusión intravenosa (goteo en vena) durante 20 minutos, por un profesional sanitario con experiencia. Javlor no se debe administrar intratecalmente (en la columna vertebral).

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

### 4. Posibles efectos adversos

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

**Informe a su médico inmediatamente** si presenta cualquiera de los siguientes efectos adversos graves mientras está siendo tratado con Javlor:

- fiebre y/o escalofríos que podrían ser signos de una infección,
- dolor en el pecho que podría ser signo de un ataque cardíaco,
- estreñimiento que no responde al tratamiento con laxantes,
- dolor de cabeza, cambios del estado mental que pueden conducir a confusión y coma, convulsiones, visión borrosa y presión arterial alta, que podrían ser signo de un trastorno neurológico tal como “síndrome de encefalopatía posterior reversible” (ver sección 2 “advertencias y precauciones”).

Otros efectos adversos pueden incluir:

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

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

**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)**

- escalofríos, sudoración excesiva,
- alergia, deshidratación, dolor de cabeza, erupción cutánea, picor,
- problemas digestivos, dolor en la boca, en la lengua y dolor dental, alteración del gusto,
- debilidad muscular, dolor en la mandíbula, dolor en los brazos y las piernas, dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor muscular, dolor en los huesos, dolor en el oído,
- mareos, insomnio, pérdida de conocimiento transitoria,
- dificultad para realizar movimientos corporales,
- latido del corazón rápido, aumento de la presión sanguínea, disminución de la presión sanguínea,
- dificultad para respirar, tos, dolor torácico,
- hinchazón de brazos, manos, pies, tobillos, piernas u otras partes de su cuerpo,
- inflamación de las venas (flebitis).

**Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)**

- alteraciones de la vista,
- sequedad en la piel, enrojecimiento de la piel,
- trastornos de la contracción muscular,
- dolor de garganta, trastornos gingivales,
- aumento de peso,
- problemas urinarios,
- zumbidos o silbidos en los oídos (tinnitus),
- aumento de los enzimas hepáticos (se observa en un análisis de sangre),
- “Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética”, que es una enfermedad que provoca niveles bajos de sodio en sangre,
- dolor tumoral.

**Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Conservación de Javlor**

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el envase después de la abreviatura CAD.

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

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

***Vial cerrado***

Conservar en nevera (2°C a 8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

***Solución diluida***

La solución diluida debe usarse inmediatamente.

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

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de Javlor

- El principio activo es vinflunina. Cada ml de concentrado contiene 25 mg de vinflunina (como ditartrato).  
Un vial de 2 ml contiene 50 mg de vinflunina (como ditartrato).  
Un vial de 4 ml contiene 100 mg de vinflunina (como ditartrato).  
Un vial de 10 ml contiene 250 mg de vinflunina (como ditartrato).
- El otro componente es agua para inyectables.

### Aspecto del producto y contenido del envase

Javlor es una solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta. Se presenta en viales transparentes de vidrio que contienen 2 ml, 4 ml ó 10 ml de concentrado, cerrados mediante un tapón de goma. Cada envase contiene 1 ó 10 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

### Titular de la autorización de comercialización

Pierre Fabre Médicament  
Place Abel Gance, 45  
F-92100 Boulogne  
Francia

### Responsable de la fabricación

Pierre Fabre Médicament Production  
Etablissement Aquitaine Pharm International  
Avenue du Béarn  
F-64320 Idron  
Francia

Para cualquier información sobre este medicamento, por favor contactar con el Titular de la Autorización de Comercialización.

**Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.**

### Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->  
Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

## INSTRUCCIONES DE USO

### Precauciones generales para la preparación y administración

Vinflunina es un medicamento antineoplásico citotóxico y, como sucede con otros compuestos potencialmente tóxicos, Javlor debe manipularse con precaución. Deben tenerse en cuenta los procedimientos para la correcta manipulación y eliminación de medicamentos antineoplásicos. Todos los

procedimientos de transferencia requieren el seguimiento estricto de técnicas asépticas, usando preferentemente una cabina de seguridad de flujo laminar vertical. Javlor solución para perfusión únicamente puede ser preparado y administrado por personal con la formación adecuada y experiencia en las técnicas de manipulación de agentes citotóxicos. Las mujeres de la plantilla del hospital que estén embarazadas no deben manipular Javlor. Se recomienda el uso de guantes, gafas protectoras y ropa protectora.

En caso de contacto con la piel, se lavará el área afectada inmediatamente con agua en abundancia y jabón. En caso de contacto con las membranas mucosas, éstas deben lavarse a fondo con abundante agua.

#### Dilución del concentrado

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

#### Forma de administración

Para uso SÓLO por vía intravenosa.

Javlor es para un solo uso.

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

- Se establecerá un acceso venoso para una bolsa de 500 ml de solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5%), preferentemente en una vena grande en la parte superior del antebrazo o utilizando una vía venosa central.
- 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 un flujo adecuado para irrigar la vena.
- La solución para perfusión de Javlor debe perfundirse 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 perfundirse 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, 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 perfundirse a un flujo de 300 ml/h. Para irrigar la vena, la administración de Javlor debe ir siempre seguida por la administración de al menos un volumen igual de solución para infusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o de solución para infusión de glucosa 50 mg/ml (5%).

#### Eliminación

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

#### Condiciones de conservación:

*Viales cerrados:*

Conservar en nevera (2°C a 8°C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

*Solución diluida:*

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso para la solución diluida:

- protegida de la luz, en bolsas de perfusión de polietileno o de cloruro de polivinilo hasta 6 días en nevera (2°C – 8°C) o hasta 24 horas a 25°C.
- expuestos 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°C – 8°C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

**Anexo IV**  
**Conclusiones científicas y motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones  
de la Autorización de Comercialización**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPSs) para Javlor, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

La información de seguridad disponible en este periodo de notificación es en lo general, consistente con el perfil de seguridad conocido para vinflunina. Aunque no se han identificado nuevos problemas de seguridad, el TAC propone dos cambios en la información del producto.

El TAC ha propuesto añadir una advertencia en la sección 4.4 de la FT, en relación con el riesgo de hiponatremia, incluyendo los casos que son debidos al Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética, que fue identificado como un riesgo en el IPS anterior, e incluido en la FT como una reacción adversa. Dada la elevada frecuencia de eventos de hiponatremia grado 3 ó 4 (11,7%) que pueden tener un desenlace mortal, el impacto adverso de la hiponatremia en la supervivencia en pacientes con cáncer y la posibilidad de provocar secuelas graves en el SNC (p. ej. confusión, convulsiones), esta propuesta fue aprobada.

Finalmente, el TAC ha propuesto enmiendas menores en la lista de reacciones adversas en la sección 4.8 de la FT para asegurar la consistencia en la forma en que se codifican estas reacciones. Los cambios no impactan en la categoría de las frecuencias incluidas en el apartado de reacciones adversas, excepto para la “neuropatía sensorial periférica” que se eleva de frecuente a muy frecuente y el “dolor tumoral”, que se ha clasificado ahora como poco frecuente (anteriormente la frecuencia era no conocida). No se han añadido nuevas reacciones adversas y tampoco se han eliminado reacciones adversas, aparte de la “anorexia” que ha sido reclasificada como “disminución del apetito”. Estos cambios se consideran aceptables.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas realizadas por el PRAC.

## **Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para Javlor, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen el principio activo VINFLUNINA DITARTRATO es favorable sujeto a los cambios propuestos de la información de producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la Autorización de Comercialización.