

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Javlor 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de concentrado contém 25 mg de vinflunina (na forma de ditartarato).

Um frasco para injetáveis de 2 ml contém 50 mg de vinflunina (na forma de ditartarato).

Um frasco para injetáveis de 4 ml contém 100 mg de vinflunina (na forma de ditartarato).

Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 250 mg de vinflunina (na forma de ditartarato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

Solução transparente, incolor a amarelo pálido.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Javlor é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma avançado ou metastático de células de transição do trato urinário após a falha prévia de um regime contendo platina.

Não foram estudadas a eficácia e a segurança da vinflunina nos doentes com *performance status*  $\geq 2$ .

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com vinflunina deve ser iniciado sob a responsabilidade de um médico qualificado na utilização de quimioterapia anticancerosa e está confinado a unidades especializadas na administração de quimioterapia citotóxica.

Antes de cada ciclo, deve ser feita uma adequada monitorização do hemograma completo para verificar o valor da contagem absoluta de neutrófilos (CAN), plaquetas e hemoglobina uma vez que a neutropenia, trombocitopenia e anemia são reações adversas frequentes da vinflunina.

#### Posologia

A dose recomendada é de 320 mg/m<sup>2</sup> de vinflunina na forma de uma perfusão de 20 minutos, a cada 3 semanas.

Em caso de *performance status* (PS) WHO/ECOG de 1 ou PS de 0 com irradiação pélvica prévia, o tratamento deve ser iniciado com uma dose de 280 mg/m<sup>2</sup>. Na ausência de qualquer toxicidade hematológica durante o primeiro ciclo que cause um atraso no tratamento ou uma redução da dose, a dose será aumentada até 320 mg/m<sup>2</sup>, a cada 3 semanas para os ciclos subsequentes.

#### Medicação concomitante recomendada

De forma a evitar a obstipação, os laxantes e as medidas dietéticas incluindo hidratação oral são recomendados desde o dia 1 ao dia 5 ou 7 após cada administração de vinflunina (ver secção 4.4).

#### Adiamento ou descontinuação da dose devido a toxicidade

**Tabela 1: Adiamento de dose para ciclos subsequentes devido a toxicidade**

Toxicidade	Dia 1 de administração do tratamento
Neutropenia (CAN < 1000 /mm <sup>3</sup> ) ou Trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm <sup>3</sup> )	- Adiamento até à recuperação (CAN ≥ 1.000/mm <sup>3</sup> e plaquetas ≥ 100.000/mm <sup>3</sup> ) com ajuste da dose se necessário (ver tabela 2) - Descontinuação se a recuperação não ocorrer dentro de 2 semanas
Toxicidade orgânica: moderada, grave ou potencialmente fatal	- Adiamento até à recuperação até toxicidade moderada ou inexistente, ou até ao estado inicial (linha de base) com ajuste da dose se necessário (ver tabela 2) - Descontinuação se a recuperação não ocorrer dentro de 2 semanas
Isquémia cardíaca em doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio ou angina de peito	- Descontinuação

Ajustes da dose devido a toxicidade**Tabela 2: Ajuste de dose devido a toxicidade**

Toxicidade (NCI CTC v 2.0)*	Ajuste da dose				
	Dose inicial de vinflunina de 320 mg/m <sup>2</sup>			Dose inicial de vinflunina de 280 mg/m <sup>2</sup>	
	Primeiro acontecimento	2º acontecimento consecutivo	3º acontecimento consecutivo	Primeiro acontecimento	2º acontecimento consecutivo
Neutropenia Grau 4 (CAN < 500/mm <sup>3</sup> ) > 7 dias	280 mg/m <sup>2</sup>	250 mg/m <sup>2</sup>	Descontinuação definitiva do tratamento	250 mg/m <sup>2</sup>	Descontinuação definitiva do tratamento
Neutropenia Febril (CAN < 1.000/mm <sup>3</sup> e febre ≥ 38,5°C)					
Mucosite ou Obstipação Grau 2 ≥ 5 dias ou Grau ≥ 3 qualquer duração <sup>1</sup>					
Qualquer outra toxicidade Grau ≥ 3 (grave ou potencialmente fatal) (exceto vômitos e náuseas <sup>2</sup> de Grau 3)					

\* Instituto Nacional do Cancro, Critérios Comuns de Toxicidade Versão 2.0 (NCI-CTC v 2.0)

<sup>1</sup> Obstipação de Grau 2 NCI-CTC é definida pela necessidade de laxantes, de Grau 3 requer evacuação manual ou enema e de Grau 4 como obstrutiva ou megacólon tóxico. Mucosite de Grau 2 é definida como “moderada”, de Grau 3 como “grave” e de Grau 4 como “potencialmente fatal”.

<sup>2</sup> Náuseas de Grau 3 NCI-CTC são definidas como ausência de ingestão significativa que necessita de fluidos intravenosos. Vômitos de Grau 3 como ≥ 6 episódios em 24 horas durante o pré-tratamento; ou necessidade de fluidos intravenosos.

## Populações especiais

### *Doentes com compromisso hepático*

Foi concluído um estudo de fase I de farmacocinética e de tolerância em doentes com os testes de função hepática alterados (ver secção 5.2). A farmacocinética da vinflunina não estava modificada nestes doentes, no entanto, baseando-se em modificações dos parâmetros biológicos hepáticos após a administração da vinflunina (gama-glutamil transferases (GGT), transaminases, bilirrubina), as recomendações de dose são as seguintes:

- Não é necessário ajuste da dose em doentes:

- com tempo de protrombina > 70% VN (Valor Normal) e que apresentam pelo menos um dos seguintes critérios: [LSN (Limite Superior do Normal) < bilirrubina  $\leq$  1,5×LSN e/ou 1,5×LSN < transaminases  $\leq$  2,5×LSN e/ou LSN < GGT  $\leq$  5×LSN].

- com transaminases  $\leq$  2,5×LSN (< 5×LSN apenas no caso de metástases hepáticas).

- A dose recomendada de vinflunina é de 250 mg/m<sup>2</sup> administrada uma vez a cada 3 semanas em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Grau A) ou em doentes com tempo de protrombina  $\geq$  60% VN e 1,5×LSN < bilirrubina  $\leq$  3×LSN e apresentando pelo menos um dos seguintes critérios: [transaminases > LSN e/ou GGT > 5×LSN].

- A dose recomendada de vinflunina é de 200 mg/m<sup>2</sup> administrada uma vez a cada 3 semanas em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh Grau B) ou em doentes com o tempo de protrombina  $\geq$  50% VN e bilirrubina > 3×LSN e transaminases > LSN e GGT > LSN.

A vinflunina não foi avaliada em doentes com afeção hepática grave (Child-Pugh Grau C), ou em doentes com um tempo de protrombina < 50%VN ou com bilirrubina > 5×LSN ou com transaminases > 2,5×LSN ( $\geq$  5×LSN apenas no caso de metástases hepáticas) isoladamente ou com GGT > 15×LSN.

### *Doentes com compromisso renal*

Nos estudos clínicos, doentes com CrCl (depuração da creatinina) > 60 ml/min foram incluídos e tratados com a dose recomendada.

Nos doentes com compromisso renal moderado (40 ml/min  $\leq$  CrCl  $\leq$  60 ml/min), a dose recomendada é de 280 mg/m<sup>2</sup>, administrada uma vez a cada 3 semanas.

Nos doentes com compromisso renal grave (20 ml/min  $\leq$  CrCl  $\leq$  40 ml/min) a dose recomendada é de 250 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas (ver secção 5.2).

Para os ciclos seguintes, a dose deve ser ajustada no caso de ocorrer toxicidade, como mostra a tabela 3 em baixo.

### *Doentes idosos ( $\geq$ 75 anos)*

Não é necessária uma modificação da dose relacionada com a idade em doentes com menos de 75 anos de idade (ver secção 5.2).

As doses recomendadas em doentes com pelo menos 75 anos de idade são as seguintes:

- em doentes com pelo menos 75 anos mas menos de 80 anos, a dose de vinflunina a ser administrada é 280 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas.

- em doentes com 80 anos ou mais, a dose de vinflunina a ser administrada é 250 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas.

Para os ciclos seguintes, a dose deve ser ajustada no caso de ocorrer toxicidade, como mostra a tabela 3 em baixo:

**Tabela 3: Ajustes de dose devido a toxicidade em doentes com compromisso renal ou idosos**

Toxicidade (NCI CTC v 2.0)*	Ajuste de dose			
	Dose inicial de vinflunina de 280 mg/m <sup>2</sup>		Dose inicial de vinflunina de 250 mg/m <sup>2</sup>	
	Primeiro acontecimento	2º acontecimento consecutivo	Primeiro acontecimento	2º acontecimento consecutivo
Neutropenia Grau 4 (CAN < 500/mm <sup>3</sup> ) > 7 dias	250 mg/m <sup>2</sup>	Descontinuação definitiva do tratamento	225 mg/m <sup>2</sup>	Descontinuação definitiva do tratamento
Neutropenia Febril (CAN < 1.000/mm <sup>3</sup> e febre ≥ 38,5°C)				
Mucosite ou Obstipação Grau 2 ≥ 5 dias ou Grau ≥ 3 qualquer duração <sup>1</sup>				
Qualquer outra toxicidade Grau ≥ 3 (grave ou potencialmente fatal) (exceto vômitos e náuseas <sup>2</sup> de Grau 3)				

\* Instituto Nacional do Cancro, Critérios Comuns de Toxicidade Versão 2.0 (NCI-CTC v 2.0)

<sup>1</sup> Obstipação de Grau 2 NCI-CTC é definida pela necessidade de laxantes, de Grau 3 requer evacuação manual ou enema e de Grau 4 como obstrutiva ou megacólon tóxico. Mucosite de Grau 2 é definida como “moderada”, de Grau 3 como “grave” e de Grau 4 como “potencialmente fatal”.

<sup>2</sup> Náuseas de Grau 3 NCI-CTC são definidas como ausência de ingestão significativa que necessita de fluidos intravenosos. Vômitos de Grau 3 como ≥ 6 episódios em 24 horas durante o pré-tratamento; ou necessidade de fluidos intravenosos.

#### *População pediátrica*

Não há utilização relevante de Javlor na população pediátrica.

#### Modo de administração

##### *Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento*

Javlor deve ser diluído antes da administração. Javlor é apenas para utilização única.

Para instruções da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Javlor DEVE APENAS ser administrado por via intravenosa.

Javlor deve ser administrado por uma perfusão intravenosa de 20 minutos e NÃO por bólus intravenoso rápido.

Podem ser usados para administração de vinflunina tanto linhas periféricas como um cateter central. Quando perfundido através de uma veia periférica, a vinflunina pode induzir irritação venosa (ver secção 4.4). No caso de veias pequenas ou esclerosadas, linfedema ou punção venosa recente da mesma veia, pode ser preferível a utilização de um cateter central. Para evitar extravasamento é importante ter a certeza que a agulha está corretamente introduzida antes de começar a perfusão.

Para uma correta lavagem da veia, a administração de Javlor diluído deve ser sempre seguida de pelo menos um volume igual de uma solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou uma solução para perfusão de glucose 50 mg/ml (5%).

Para instruções mais detalhadas sobre a administração, ver secção 6.6.

### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou outros alcaloides da vinca.

Infeção grave recente (nas últimas 2 semanas) ou atual.

Contagem basal da CAN < 1.500/mm<sup>3</sup> na primeira administração, contagem basal da CAN < 1.000/mm<sup>3</sup> nas administrações subsequentes (ver secção 4.4).

Plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup> (ver secção 4.4).

Amamentação (ver secção 4.6).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

#### Toxicidade hematológica

A neutropenia, leucopenia, anemia e trombocitopenia são reações adversas frequentes da vinflunina.

Deve ser feita uma monitorização adequada das contagens completas de sangue para verificar o valor da CAN, das plaquetas e da hemoglobina antes de cada perfusão de vinflunina (ver secção 4.3).

O início da terapêutica com vinflunina está contraindicado em doentes com CAN < 1.500/mm<sup>3</sup> ou plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>. Nas administrações subsequentes, a vinflunina está contraindicada em doentes com contagem basal CAN < 1.000/mm<sup>3</sup> ou plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>.

A dose recomendada deve ser reduzida em doentes com toxicidade hematológica (ver secção 4.2).

#### Doenças gastrointestinais

A obstipação de Grau 3 ocorreu em 15,3% dos doentes tratados. A obstipação de Grau 3 NCI-CTC é definida como uma obstipação que requer evacuação manual ou enema; obstipação de Grau 4 é definida como uma obstrução ou megacolon tóxico. A obstipação é reversível e pode ser prevenida através de medidas dietéticas especiais, tais como a hidratação oral e ingestão de fibras, e através da administração de laxantes, tais como estimulantes laxativos ou emolientes fecais desde o dia 1 ao dia 5 ou 7 do ciclo do tratamento. Os doentes com risco elevado de obstipação (tratamento concomitante com opiáceos, carcinoma peritonial, massas abdominais, cirurgia abdominal importante prévia) devem ser medicados com laxantes osmóticos desde o dia 1 ao dia 7, administrado uma vez por dia de manhã antes do pequeno-almoço.

No caso de obstipação de Grau 2, definida pela necessidade de laxantes, durante 5 dias ou mais ou Grau ≥ 3 de qualquer duração, a dose de vinflunina deve ser ajustada (ver secção 4.2).

No caso de qualquer toxicidade gastrointestinal de Grau ≥ 3 (exceto vômitos ou náuseas) ou de mucosite (Grau 2 durante 5 dias ou mais ou Grau ≥ 3 de qualquer duração) é necessário um ajuste de dose. Grau 2 é definido como “moderado”, Grau 3 como “grave” e Grau 4 como “potencialmente fatal” (ver Tabela 2 na secção 4.2).

#### Cardiopatias

Foram observados alguns casos de prolongamento do intervalo QT após a administração de vinflunina. Este efeito pode levar a um aumento do risco de arritmias ventriculares apesar de não terem sido observadas arritmias com vinflunina. No entanto, a vinflunina deve ser usada com precaução em doentes com risco proarritmico aumentado (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva, antecedentes conhecidos de prolongamento do intervalo QT, hipocalemia) (ver secção 4.8). Não é recomendado o uso concomitante de dois ou mais fármacos que prolongam o intervalo QT/QTc (ver secção 4.5).

Recomenda-se atenção especial quando a vinflunina é administrada a doentes com história prévia de enfarte/isquémia do miocárdio ou de angina de peito (ver secção 4.8). Os episódios isquémicos cardíacos podem ocorrer, especialmente em doentes que têm doença cardíaca subjacente. Assim, os doentes que recebem Javlor devem ser cuidadosamente monitorizados, por médicos, no que respeita à ocorrência de acontecimentos cardíacos. Deve-se ter cuidado com doentes com antecedentes de doença cardíaca e o benefício/risco deve ser cuidadosamente avaliado regularmente. Deve ser considerada a descontinuação da vinflunina nos doentes que desenvolvem isquémia cardíaca.

#### Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES)

Foram observados casos de PRES após administração de vinflunina.

Os sintomas clínicos típicos são, em vários graus: neurológicos (cefaleias, confusão, convulsões, afecções visuais), sistémicos (hipertensão) e gastrointestinais (náuseas, vômitos).

Os sinais radiológicos são alterações patológicas na massa branca na região posterior do cérebro. A pressão arterial deve ser controlada em doentes que desenvolvam sintomas de PRES. Recomenda-se a imagiologia cerebral para confirmar o diagnóstico.

As características clínicas e radiológicas normalmente resolvem-se rapidamente sem sequelas após a descontinuação do tratamento.

Deve ser considerada a descontinuação da vinflunina em doentes que desenvolvam sinais neurológicos de PRES (ver secção 4.8).

#### Hiponatremia

Foi observada hiponatremia grave, incluindo casos devido à síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética (SIHAD), com a utilização de vinflunina (ver secção 4.8). Assim, é recomendada a monitorização regular dos níveis séricos de sódio durante o tratamento com vinflunina.

#### Compromisso hepático

A dose recomendada deve ser reduzida nos doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2).

#### Compromisso renal

A dose recomendada deve ser reduzida nos doentes com compromisso renal moderado ou grave (ver secção 4.2).

#### Doentes idosos ( $\geq 75$ anos)

A dose recomendada deve ser reduzida em doentes com 75 anos de idade ou mais (ver secção 4.2).

#### Interações

A utilização concomitante de inibidores potentes ou indutores potentes do CYP3A4 com vinflunina deve ser evitada (ver secção 4.5).

#### Administração

A administração de Javlor por via intratecal pode ser fatal.

Quando perfundida através de uma veia periférica, a vinflunina pode induzir irritação venosa de Grau 1 (22% dos doentes, 14,1% dos ciclos), Grau 2 (11,0% dos doentes, 6,8% dos ciclos) ou Grau 3 (0,8% dos doentes, 0,2% dos ciclos). Todos os casos resolveram rapidamente sem descontinuação do tratamento.

As instruções para a administração devem ser seguidas tal como descrito na secção 6.6.

#### Contraceção

Os homens e as mulheres com potencial reprodutivo devem usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, respetivamente, até 4 e 7 meses após a última administração de vinflunina (ver secção 4.6).

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Os estudos *in vitro* mostraram que a vinflunina não teve, nem efeitos indutivos na atividade do CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 nem efeitos de inibição do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4.

Estudos *in vitro* mostraram que a vinflunina é um Pgp-substrato tal como os outros alcaloides de vinca, mas com uma menor afinidade. Assim, deve ser pouco provável o risco de interações clinicamente significativas.

Não foi observada nenhuma interação farmacocinética em doentes quando a vinflunina foi combinada tanto com cisplatina, carboplatina, capecitabina, ou com gemcitabina.

Não foram observadas interações farmacocinéticas em doentes quando a vinflunina foi combinada com doxorubicina. No entanto, devido a um risco aumentado de toxicidade hematológica, deve-se ter cuidado quando esta combinação é utilizada.

Um estudo de fase I para avaliar o efeito do tratamento com cetoconazol (um inibidor potente do CYP3A4) na farmacocinética da vinflunina indicou que a coadministração do cetoconazol (400 mg por via oral uma vez por dia durante 8 dias) resultou num aumento de 30% e de 50% nas exposições sanguíneas à vinflunina e ao seu metabolito 4Odiacetil-vinflunina (DVFL), respetivamente.

Consequentemente, a utilização concomitante de inibidores potentes do CYP3A4 (tais como o ritonavir, o cetoconazol, o itraconazol e sumo de toranja) ou de indutores (tais como a rifampicina e *Hypericum perforatum* (Hipericão)) com a vinflunina deve ser evitada, uma vez que podem aumentar ou diminuir as concentrações de vinflunina e de DVFL (ver secção 4.4 e 5.2).

Deve ser evitado o uso concomitante de vinflunina com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT/QTc (ver secção 4.4).

Foi observada uma interação farmacocinética entre a vinflunina e a doxorrubicina lipossómica peguillada, resultando num aumento aparente de 15% a 30% na exposição à vinflunina e uma diminuição aparente de 2 a 3 vezes da AUC da doxorrubicina, enquanto que para o doxorrubicinol, as concentrações do metabolito não foram afetadas. De acordo com um estudo *in vitro*, estas alterações podem estar relacionadas à adsorção da vinflunina aos lipossomas e a uma modificação da distribuição sanguínea de ambos os compostos. Consequentemente, deve-se ter cuidado quando se utiliza este tipo de combinação.

Foi sugerido por um estudo *in vitro* (inibição ligeira do metabolismo da vinflunina) uma possível interação com paclitaxel e docetaxel (substratos CYP3). Ainda não foi realizado nenhum estudo clínico específico da vinflunina em combinação com estes compostos.

O uso concomitante dos opióides pode aumentar o risco de obstipação.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Contraceção em homens e mulheres

Devido ao potencial genotóxico da vinflunina (ver secção 5.3), os doentes masculinos e femininos deverão tomar medidas contraceptivas adequadas e eficazes durante o tratamento e até 4 meses após a descontinuação da terapêutica para os homens e 7 meses após a descontinuação da terapêutica para as mulheres.

##### Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de vinflunina em mulheres grávidas. Os estudos em animais mostraram embriotoxicidade e teratogenicidade (ver secção 5.3). Com base nos resultados dos estudos em animais e na ação farmacológica do medicamento, existe um risco potencial de anomalias embrionárias e fetais.

Assim, a vinflunina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que tal seja estritamente necessário. Se a gravidez ocorrer durante o tratamento, a doente deve ser informada sobre os riscos para o feto e ser cuidadosamente monitorizada. Recomenda-se igualmente aconselhamento genético para as doentes que desejam ter filhos após a terapêutica.

##### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 7 meses após o tratamento.

##### Amamentação

Desconhece-se se a vinflunina ou os metabolitos são excretados no leite humano. Devido aos possíveis efeitos muito prejudiciais nas crianças, é contraindicada a amamentação durante o tratamento com vinflunina (ver secção 4.3).

##### Fertilidade

Deve-se procurar aconselhamento acerca da conservação de esperma antes do tratamento, uma vez que há possibilidade de infertilidade irreversível devido à terapêutica com vinflunina.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Jaylor pode causar reações adversas tais como fadiga (muito frequente) e tonturas (frequente) que pode levar a uma influência ligeira ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se experienciarem qualquer reação adversa com um potencial impacto na capacidade de realizar essas atividades (ver secção 4.8).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### *Resumo do perfil de segurança*

As reações adversas mais frequentes relacionadas com o tratamento notificadas nos dois ensaios de fase II e num de fase III em doentes com carcinoma de células de transição do urotélio (450 doentes tratados com vinflunina) foram doenças hematológicas, principalmente neutropenia e anemia; doenças gastrointestinais, especialmente obstipação, anorexia, náusea, estomatite/mucosite, vômitos, dor abdominal e diarreia, e perturbações gerais tais como astenia/fadiga.

##### *Lista tabelada das reações adversas*

As reações adversas estão listadas abaixo pela Classe de Sistema de Órgãos, pela frequência e grau de gravidade (NCI CTC, versão 2.0). A frequência das reações adversas é definida usando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 4: Reações adversas observadas em doentes com carcinoma de células de transição do urotélio tratados com vinflunina**

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência	Reações adversas	Pior Grau NCI por doente (%)	
			Todos os Graus	Grau 3-4
Infeções e infestações	Frequentes	Infeção neutropénica	2,4	2,4
		Infeções (viral, bacteriana, fúngica)	7,6	3,6
	Pouco frequentes	Sepsis neutropénica	0,2	0,2
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Pouco frequentes	Dor tumoral	0,2	0,2
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia	79,6	54,6
		Leucopenia	84,5	45,2
		Anemia	92,8	17,3
		Trombocitopenia	53,5	4,9
	Frequentes	Neutropenia febril	6,7	6,7
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade	1,3	0,2
Doenças endócrinas	Pouco frequentes	Síndrome de Secreção Inadequada da Hormona Antidiurética (SIHAD) <sup>a</sup>	0,4 <sup>b</sup>	0,4 <sup>b</sup>
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hiponatremia	39,8	11,7
		Diminuição do apetite	34,2	2,7
	Frequentes	Desidratação	4,4	2,0
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia	5,1	0,2
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Neuropatia sensorial periférica	11,3	0,9

	Frequentes	Síncope	1,1	1,1
		Cefaleia	6,2	0,7
		Tontura	5,3	0,4
		Nevralgia	4,4	0,4
		Disgeusia	3,3	0
		Neuropatia	1,3	0
	Pouco frequentes	Neuropatia motora periférica	0,4	0
Raros	Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível <sup>a</sup>	0,03 <sup>b</sup>	0,03 <sup>b</sup>	
<b>Afeções oculares</b>	Pouco frequentes	Perturbação visual	0,4	0
<b>Alterações do ouvido e do labirinto</b>	Frequentes	Otalgia	1,1	0
	Pouco frequentes	Vertigem	0,9	0,4
		Acufenos	0,9	0
<b>Cardiopatias</b>	Frequentes	Taquicardia	1,8	0,2
	Pouco frequentes	Isquémia do miocárdio	0,7	0,7
		Enfarte do miocárdio	0,2	0,2
<b>Vasculopatias</b>	Frequentes	Hipertensão	3,1	1,6
		Trombose venosa	3,6	0,4
		Flebite	2,4	0
		Hipotensão	1,1	0,2
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Frequentes	Dispneia	4,2	0,4
		Tosse	2,2	0
	Pouco frequentes	Síndrome de insuficiência respiratória aguda	0,2	0,2
		Dor faringo-laringea	0,9	0
<b>Doenças gastrointestinais</b>	Muito frequentes	Obstipação	54,9	15,1
		Dor abdominal	21,6	4,7
		Vómitos	27,3	2,9
		Náuseas	40,9	2,9
		Estomatite	27,1	2,7
		Diarreia	12,9	0,9
	Frequentes	Ileus	2,7	2,2
		Disfagia	2,0	0,4
		Alterações bucais	4,0	0,2
		Dispepsia	5,1	0,2
	Pouco frequentes	Odinofagia	0,4	0,2
		Alterações gástricas	0,8	0
		Esofagite	0,4	0,2
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Muito frequentes	Alopécia	28,9	NA
	Frequentes	Rash	1,8	0
		Urticária	1,1	0
		Prurido	1,1	0
		Hiperidrose	1,1	0
	Pouco frequentes	Pele seca	0,9	0
Eritema		0,4	0	
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Muito frequentes	Mialgia	16,7	3,1
	Frequentes	Fraqueza muscular	1,8	0,7
		Artralgia	7,1	0,4
		Dor lombar	4,9	0,4
		Dor maxilar	5,6	0,0
		Dor nas extremidades	2,4	0

		Dor óssea	2,9	0
		Dor musculoesquelética	2,7	0,2
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Pouco frequentes	Insuficiência renal	0,2	0,2
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Muito frequentes	Astenia/fadiga	55,3	15,8
		Reação no local da injeção	26,4	0,4
		Febre	11,7	0,4
	Frequentes	Dor no peito	4,7	0,9
		Arrepios	2,2	0,2
		Dor	3,1	0,2
		Edema	1,1	0
Pouco frequentes	Extravasamento	0,7	0	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Muito frequentes	Diminuição de peso	24,0	0,4
	Pouco frequentes	Aumento de transaminases	0,4	0
		Aumento de peso	0,2	0

<sup>a</sup>reações adversas relacionadas a partir da experiência pós-comercialização

<sup>b</sup>freqüência calculada com base no ensaio clínico em tumores de não células de transição do trato urinário

#### Reações adversas em todas as indicações

As reações adversas que ocorreram em doentes com carcinoma de células de transição do urotélio e em doentes com outra doença potencialmente grave, diferente da indicada, ou reações adversas que são um efeito da classe dos alcaloides da vinca, são descritas em baixo:

#### *Doenças do sangue e do sistema linfático*

A neutropenia de Grau 3/4 foi observada em 43,8% dos doentes. A anemia e a trombocitopenia graves foram menos frequentes (respetivamente 8,8 e 3,1%). A neutropenia febril definida como CAN < 1.000/mm<sup>3</sup> e febre ≥ 38,5°C de origem desconhecida sem infecção documentada clínica e microbiologicamente (NCI CTC versão 2.0) foi observada em 5,2% dos doentes. A infecção com neutropenia de Grau 3/4 foi observada em 2,8% dos doentes.

Um total de 8 doentes (0,6% da população tratada) morreu de infecção como uma complicação que ocorreu durante a neutropenia.

#### *Doenças gastrointestinais*

A obstipação é um efeito da classe dos alcaloides da vinca: 11,8% dos doentes sofreram obstipação grave durante o tratamento com vinflunina. O ileus de Grau 3/4 notificado em 1,9% dos doentes foi reversível quando controlado por cuidados médicos. A obstipação é controlada por cuidados médicos (ver secção 4.4).

#### *Doenças do sistema nervoso*

A neuropatia sensorial periférica é um efeito da classe dos alcaloides da vinca. O Grau 3 foi experienciado por 0,6% doentes. Todos resolveram durante o estudo. Foram relatados casos raros de síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (ver secção 4.4).

#### *Doenças cardiovasculares*

Os efeitos cardíacos são um efeito conhecido da classe dos alcaloides da vinca. O enfarte ou a isquémia do miocárdio foram experienciados por 0,5% dos doentes e a maioria deles tinha fatores pré-existent de doença ou de risco cardiovascular. Um doente morreu após um enfarte do miocárdio e outro devido a uma paragem cardiorespiratória.

Foram observados alguns casos de prolongamento do intervalo QT após a administração de vinflunina.

#### *Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino*

A dispnéia ocorreu em 3,2% dos doentes, mas foi raramente grave (Grau 3/4: 1,2%).

Foi notificado broncospasmo num doente tratado com vinflunina para outra patologia que não a indicada.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

### **4.9 Sobredosagem**

O principal efeito tóxico devido a uma sobredosagem com vinflunina é a supressão da medula óssea com risco de infeção grave.

Não há nenhum antídoto conhecido para a sobredosagem de vinflunina. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser mantido numa unidade especializada e as funções vitais devem ser rigorosamente monitorizadas. Devem ser tomadas outras medidas apropriadas, tais como transfusões de sangue, administração de antibióticos e de fatores do crescimento.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, alcaloides de vinca e análogos, código ATC: L01CA05

#### Mecanismo de ação

A vinflunina liga-se à tubulina no sítio de ligação da vinca, ou perto dele, inibindo a sua polimerização em microtúbulos, resultando na supressão do *treadmilling*, a quebra da dinâmica dos microtúbulos, suspensão da mitose e apoptose. *In vivo*, a vinflunina apresenta uma atividade antitumoral significativa contra um largo espectro de xenoinxertos humanos em ratinhos, tanto em termos do prolongamento da sobrevida como da inibição do crescimento tumoral.

#### Eficácia e segurança clínicas

Um ensaio de fase III e dois de fase II suportam a utilização de Javlor no tratamento do carcinoma avançado ou metastático de células de transição do urotélio como tratamento de segunda-linha após a falha prévia de um regime contendo cisplatina.

Nos dois ensaios clínicos de fase II de braço único abertos multicêntricos, um total de 202 doentes foram tratados com vinflunina.

No ensaio clínico de fase III controlado aberto multicêntrico, 253 doentes foram aleatorizados para o braço de tratamento com vinflunina + BSC (*best supportive care*) e 117 doentes para o braço de BSC. A sobrevida global mediana na população com intenção de tratar (ITT) era 6,9 meses (vinflunina + BSC) *versus* 4,6 meses (BSC), mas a diferença não alcançou significância estatística; taxa de risco de 0,88 (95% IC 0,69; 1,12). No entanto, foi observado um efeito estatisticamente significativo na sobrevida livre de progressão (PFS). A PFS mediana foi de 3,0 meses (vinflunina + BSC) vs 1,5 meses (BSC) (p=0,0012).

Adicionalmente, uma análise multivariada pré-especificada feita na população ITT demonstrou que a vinflunina teve um efeito de tratamento estatisticamente significativo (p=0,036) na sobrevida total quando foram tomados em consideração fatores de prognósticos (PS, envolvimento visceral, fosfatase alcalina, hemoglobina, irradiação pélvica); taxa de risco de 0,77 (95% IC 0,61; 0,98). Foi também observada uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida global (p=0,040) na população elegível (que excluiu 13 doentes com violações de protocolo clinicamente relevantes na linha de base que não eram elegíveis para tratamento); taxa de risco de 0,78 (95% IC 0,61; 0,99). Esta é considerada

a população mais relevante para a análise da eficácia, uma vez que reflete de uma forma mais rigorosa a população com intenção de tratar.

A eficácia foi demonstrada nos doentes com ou sem utilização prévia de cisplatina.

Na população elegível, a análise de sub-grupo de acordo com a utilização prévia de cisplatina *versus* BSC na sobrevida global (OS) mostrou um HR (95% IC) = [0,64 (0,40 – 1,03); p=0,0821] na ausência de cisplatina prévia, e um HR (95% IC) = [0,80 (0,60 – 1,06); p=0,1263] na presença de cisplatina prévia. Quando ajustada a fatores de prognóstico, a análise de OS dos subgrupos de doentes sem ou com cisplatina prévia mostraram um HR (95% IC) = [0,53 (0,32 – 0,88); p=0,0143] e um HR (95% IC) = [0,70 (0,53 – 0,94); p=0,0174], respetivamente.

Na análise do subgrupo de utilização prévia de cisplatina *versus* BSC na sobrevida livre de progressão (PFS) os resultados foram: HR (95% IC) = [0,55 (0,34 – 0,89); p=0,0129] na ausência de cisplatina prévia, e um HR (95% IC) = [0,64 (0,48 – 0,85); p=0,0040] na presença de cisplatina prévia. Quando ajustada a fatores de prognóstico, a análise de PFS dos subgrupos de doentes sem ou com cisplatina prévia mostraram um HR (95% IC) = [0,51 (0,31 – 0,86); p=0,0111] e um HR (95% IC) = [0,63 (0,48 – 0,84); p=0,0016], respetivamente.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Javlor em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento do carcinoma do ureter e da bexiga e no tratamento do carcinoma da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética da vinflunina é linear no intervalo de doses administradas (de 30 mg/m<sup>2</sup> a 400 mg/m<sup>2</sup>) em doentes com cancro.

A exposição sanguínea à vinflunina (AUC) correlaciona-se significativamente com a gravidade da leucopenia, da neutropenia e da fadiga.

### Distribuição

A vinflunina liga-se moderadamente às proteínas plasmáticas humanas (67,2±1,1%) com uma relação entre o plasma e as concentrações de sangue total de 0,80±0,12. A ligação às proteínas envolve principalmente lipoproteínas de elevada densidade e a albumina sérica e é não-saturável no intervalo de concentrações da vinflunina observadas nos doentes. A ligação à alfa-1 glicoproteína ácida e às plaquetas é negligenciável (< 5%).

O volume terminal da distribuição é grande, 2422±676 litros (aproximadamente 35 l/kg) sugerindo uma distribuição extensiva aos tecidos.

### Biotransformação

Todos os metabolitos identificados são formados pela isoenzima do citocromo CYP3A4, à exceção da 4Odiacetilvinflunina (DVFL), o único metabolito ativo e principal metabolito no sangue que é formado por esterases múltiplas.

### Eliminação

A vinflunina é eliminada após um declínio multi-exponencial da concentração com uma semi-vida terminal (t<sub>1/2</sub>) perto de 40 h. A DVFL é formada lentamente e eliminada mais lentamente do que a vinflunina (t<sub>1/2</sub> de aproximadamente 120 h).

A excreção da vinflunina e dos seus metabolitos ocorre através das fezes (2/3) e da urina (1/3).

Numa análise farmacocinética populacional em 372 doentes (656 perfis farmacocinéticos), a depuração total do sangue foi de 40 l/h com baixa variabilidade inter e intra-individual (25% e 8%, respetivamente, expressos na forma de coeficiente de variação).

### Farmacocinética em populações especiais

#### *Compromisso hepático*

Não foi observada qualquer modificação da farmacocinética da vinflunina e da DVFL nos 25 doentes que apresentam vários graus de compromisso hepático, em comparação com os doentes com a função hepática normal. Isto foi posteriormente confirmado pela análise farmacocinética populacional (ausência de relação entre a depuração da vinflunina e os marcadores biológicos de compromisso hepático). No entanto, são recomendados ajustes da dose nos doentes com compromisso hepático (ver secção 4.2).

#### *Compromisso renal*

Foi realizado um estudo de fase I de farmacocinética em 2 grupos de doentes com compromisso renal classificado de acordo com os valores calculados de depuração da creatinina (CrCl): grupo 1 (n=13 doentes) com compromisso moderado ( $40 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ ) e grupo 2 (n=20 doentes) com compromisso grave ( $20 \text{ ml/min} \leq \text{CrCl} \leq 40 \text{ ml/min}$ ). Os resultados farmacocinéticos deste estudo indicaram uma redução da depuração da vinflunina quando a CrCl diminui. Isto foi posteriormente confirmado pela análise farmacocinética populacional (56 doentes com CrCl entre 20 ml/min e 60 ml/min), mostrando que a depuração da vinflunina é influenciada pelo valor da depuração da creatinina (fórmula de Cockcroft e de Gault). São recomendados ajustes da dose nos doentes com compromisso renal moderado e grave (ver secção 4.2).

#### *Idosos ( $\geq 75$ anos)*

Foi realizado um estudo de farmacocinética de fase I da vinflunina em doentes idosos (n=46). As doses de vinflunina foram ajustadas de acordo com 3 grupos de idades como demonstrado em baixo:

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

A depuração da vinflunina foi significativamente menor em doentes  $\geq 80$  anos de idade, em comparação com o grupo controlo de doentes mais jovens  $< 70$  anos.

A farmacocinética da vinflunina não foi alterada nos doentes com  $70 \leq \text{idade} < 75$  anos e com  $75 \leq \text{idade} < 80$  anos.

Com base em dados de farmacocinética e de segurança, as reduções de dose são recomendadas nos grupos mais idosos:  $75 \leq \text{idade} < 80$  anos; e idade  $\geq 80$  anos.

Para os ciclos seguintes a dose deve ser ajustada no caso de ocorrer toxicidade (ver secção 4.2).

#### *Outros*

De acordo com a análise farmacocinética populacional, nem o género nem o *performance status* (escala de ECOG) tiveram um impacto na depuração da vinflunina que é diretamente proporcional à área de superfície corporal.

### **5.3 Dados da segurança pré-clínica**

Estudos de distribuição por imagiologia após administração de vinflunina radioativa em ratos, ilustraram que os níveis de composto nos pulmões, nos rins, no fígado, nas glândulas salivares e endócrinas, e no trato gastrointestinal eram rapidamente mais elevados do que aqueles no sangue.

Os dados pré-clínicos revelaram neutropenia moderada a grave e anemia ligeira, em todas as espécies testadas, com toxicidade hepática nos cães e nos ratos (caracterizada por aumentos das transaminases hepáticas dose-dependentes e alterações hepatocelulares/necrose hepática em doses elevadas). Estes efeitos tóxicos foram dose-dependentes e completa ou parcialmente reversíveis após um período de recuperação de 1 mês. A vinflunina não induziu a neuropatia periférica em animais.

A vinflunina mostrou ser clastogénica (induz a rutura dos cromossomas) no teste dos micronúcleos *in vivo* no rato, assim como mutagénica e clastogénica no ensaio do linfoma no ratinho (sem ativação metabólica).

Não foi estudado o potencial carcinogénico da vinflunina.

Nos estudos de reprodução, a vinflunina pareceu ser embriotal e teratogénica nos coelhos e teratogénica nos ratos. Durante o estudo de desenvolvimento pré e pós-natal no rato, a vinflunina induziu malformações no útero e na vagina em 2 fêmeas, e afetou adversamente o acasalamento e/ou a implantação do óvulo e diminuiu marcadamente o número de *concepti*.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Água para preparações injetáveis.

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

### **6.3 Prazo de validade**

#### Frasco para injetáveis fechado

3 anos.

#### Solução diluída

Foi demonstrada a estabilidade física e química do medicamento diluído em utilização de acordo com o seguinte:

- protegido da luz, no saco de perfusão de polietileno ou de cloreto de polivinilo: até 6 dias no frigorífico (2°C – 8°C) ou até 24 horas a 25°C.
- exposto à luz, no conjunto de perfusão de polietileno ou de cloreto de polivinilo até 1 hora a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após a diluição. Se não utilizado imediatamente, os tempos de conservação em utilização e as condições que antecedem a sua utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não seriam mais longas do que 24 horas entre 2°C a 8°C, a não ser que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação após diluição do medicamento, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos para injetáveis de vidro tipo I transparente fechados com uma rolha de borracha de butilo de cor cinzenta, ou clorobutilo de cor preta, com um anel de alumínio moldado e uma tampa. Cada frasco contém 2 ml (50 mg de vinflunina), 4 ml (100 mg de vinflunina) ou 10 ml (250 mg de vinflunina) de concentrado para solução para perfusão.

Dimensões de embalagem de 1 e 10 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

### Precauções gerais para a preparação e administração

A vinflunina é um medicamento citotóxico anticanceroso e, tal como com outros compostos potencialmente tóxicos, deve-se ter cuidado ao manusear Javlor. Deve ter-se em consideração o procedimento para a manipulação e eliminação apropriadas de medicamentos anticancerosos. Todos os procedimentos de transferência requerem adesão estrita às técnicas assépticas, que empregue preferencialmente uma câmara segura de fluxo de ar laminar vertical. Javlor solução para perfusão deve ser preparado e administrado apenas por pessoal devidamente treinado no manuseamento de agentes citotóxicos. As profissionais de saúde grávidas não devem manusear Javlor. É recomendada a utilização de luvas, de óculos de proteção e de roupa protetora.

Se a solução entrar em contacto com a pele, esta deve ser lavada imediata e completamente com sabão e água. Se entrar em contacto com membranas mucosas, as membranas devem ser completamente enxaguadas com água.

### Diluição do concentrado

O volume de Javlor (concentrado) que corresponde à dose calculada de vinflunina deve ser misturado num saco de 100 ml com solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Também pode ser usada uma solução para perfusão de glucose 50 mg/ml (5%). A solução diluída deve ser protegida da luz até à administração (ver secção 6.3).

### Modo de administração

APENAS por via intravenosa.

Javlor é apenas para utilização única.

Após a diluição do concentrado de Javlor, a solução para perfusão deverá ser administrada da seguinte forma:

- Deve ser estabelecido um acesso venoso para um saco de 500 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou uma solução para perfusão de glucose 50 mg/ml (5%), numa veia de grande calibre, preferencialmente na parte superior do antebraço ou veia central do braço. As veias da região dorsal da mão e as que se situam perto das articulações devem ser evitadas.
- A perfusão intravenosa deve ser iniciada com metade do saco de 500 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou de solução para perfusão de glucose 50 mg/ml (5%), isto é, 250 ml, numa taxa de fluxo livre para lavar a veia.
- A solução para perfusão de Javlor deve ser adicionada ao orifício lateral de injeção mais próximo do saco de 500 ml para aumentar a diluição de Javlor durante a administração.
- A solução para perfusão de Javlor deve ser perfundida durante 20 minutos.
- Deve ser avaliada frequentemente a possibilidade de obstrução e as precauções de extravasamento devem ser mantidas durante toda a perfusão.
- Depois da perfusão ter terminado, os restantes 250 ml do saco de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou de solução para perfusão de glucose 50 mg/ml (5%) devem correr a uma taxa de fluxo de 300 ml/h. De forma a lavar a veia, a administração de Javlor solução para perfusão deve ser sempre seguida pelo menos por um volume igual de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou de solução para perfusão de glucose 50 mg/ml (5%).

### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para medicamentos citotóxicos.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
França

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/550/001-012

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21 de setembro de 2009

Data da última renovação: 16 de maio de 2014

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

FAREVA PAU  
FAREVA PAU 1  
Avenue du Béarn  
F-64320 Idron  
França

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **CARTONAGEM**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Javlor 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
vinflunina

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um ml de concentrado contém 25 mg de vinflunina (na forma de ditartarato).

Um frasco para injetáveis de 2 ml contém 50 mg de vinflunina (na forma de ditartarato)

Um frasco para injetáveis de 4 ml contém 100 mg de vinflunina (na forma de ditartarato)

Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 250 mg de vinflunina (na forma de ditartarato)

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Água para preparações injetáveis como excipiente.

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis de 2 ml

10 frascos para injetáveis de 2 ml

1 frasco para injetáveis de 4 ml

10 frascos para injetáveis de 4 ml

1 frasco para injetáveis de 10 ml

10 frascos para injetáveis de 10 ml

50 mg /2 ml

100 mg /4 ml

250 mg /10 ml

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

APENAS por via intravenosa, após diluição.

Fatal se administrado por outras vias.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

## **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico: manusear com precaução

## **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

Ler o folheto informativo relativamente ao prazo de validade do medicamento diluído.

## **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.



Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

## **10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
França

## **12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/09/550/001 (caixa com 1 frasco para injetáveis de 2 ml com rolha cinzenta)  
EU/1/09/550/002 (caixa com 10 frascos para injetáveis de 2 ml com rolha cinzenta)  
EU/1/09/550/003 (caixa com 1 frasco para injetáveis de 4 ml com rolha cinzenta)  
EU/1/09/550/004 (caixa com 10 frascos para injetáveis de 4 ml com rolha cinzenta)  
EU/1/09/550/005 (caixa com 1 frasco para injetáveis de 10 ml com rolha cinzenta)  
EU/1/09/550/006 (caixa com 10 frascos para injetáveis de 10 ml com rolha cinzenta)  
EU/1/09/550/007 (caixa com 1 frasco para injetáveis de 2 ml com rolha preta)  
EU/1/09/550/008 (caixa com 10 frascos para injetáveis de 2 ml com rolha preta)  
EU/1/09/550/009 (caixa com 1 frasco para injetáveis de 4 ml com rolha preta)  
EU/1/09/550/010 (caixa com 10 frascos para injetáveis de 4 ml com rolha preta)  
EU/1/09/550/011 (caixa com 1 frasco para injetáveis de 10 ml com rolha preta)  
EU/1/09/550/012 (caixa com 10 frascos para injetáveis de 10 ml com rolha preta)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

<Código de barras 2D com identificador único incluído.>

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC: {número}

SN: {número}

NN: {número}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Javlor 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão  
vinflunina  
APENAS por via IV, após diluição.

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Ver folheto informativo

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

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

**6. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Javlor 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão vinflunina

**Leia com atenção este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver Secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Javlor e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Javlor
3. Como utilizar Javlor
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Javlor
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Javlor e para que é utilizado**

Javlor contém a substância ativa vinflunina, que pertence ao grupo de medicamentos anticancerosos chamados alcaloides da vinca. Estes medicamentos afetam o crescimento da célula cancerosa parando a divisão celular, e levando a célula à morte (citotoxicidade).

Javlor é utilizado para tratar cancro da bexiga e do trato urinário em estadio avançado ou metastizado no caso em que tenha falhado uma terapêutica com medicamentos contendo platina.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Javlor**

##### **Não utilize Javlor**

- se tem alergia à substância ativa (vinflunina) ou a outros alcaloides da vinca (vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina),
- se teve (nas últimas 2 semanas) ou se tem atualmente uma infeção grave,
- se os seus níveis de glóbulos brancos ou de plaquetas estiverem demasiado baixos,
- se está a amamentar.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico:

- se tem problemas de fígado, do rim ou do coração,
- se tiver algum sintoma neurológico que pode ser um sinal de “síndrome de encefalopatia reversível posterior”: inchaço cerebral com efeitos geralmente temporários, tais como dores de cabeça, alteração do estado mental que pode levar a confusão e coma, convulsões, alterações na visão, tensão arterial elevada, náuseas e vômitos, uma vez que pode precisar de parar de tomar este medicamento,
- se tiver sintomas de hiponatremia (níveis baixos de sódio no sangue) ou uma “síndrome de secreção inadequada de hormona antidiurética”, tais como dor de cabeça, cansaço, convulsões ou coma. É recomendada a monitorização regular dos níveis séricos de sódio durante o tratamento com Javlor.
- se está a tomar outros medicamentos mencionados na secção “Outros medicamentos e Javlor” em baixo,
- se tem prisão de ventre, ou se está a ser tratado com medicamentos contra as dores (opioides), ou se tem um cancro abdominal, ou se já fez uma cirurgia abdominal anterior. A prisão de

- ventre é um efeito indesejável muito frequente de Javlor. Para prevenir a prisão de ventre podem ser-lhe administrados laxantes,
- se gostaria de ter filhos (ver recomendações importantes para homens e mulheres em “Gravidez, amamentação e fertilidade” em baixo).

As suas contagens de células sanguíneas vão ser monitorizadas regularmente antes e durante o seu tratamento, uma vez que a diminuição nas contagens das células sanguíneas é um efeito indesejável comum do Javlor.

A administração intratecal de Javlor pode ser fatal. Javlor não deve ser administrado por via intratecal (na coluna vertebral).

### **Crianças e adolescentes**

Javlor não se destina a utilização em crianças e adolescentes.

### **Outros medicamentos e Javlor**

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, deve consultar o seu médico se estiver a tomar medicamentos contendo qualquer das seguintes substâncias ativas:

- cetoconazol e itraconazol, utilizadas para tratar infeções fúngicas,
- opióides, utilizados para tratar a dor,
- ritonavir, utilizado para tratar infeções por VIH,
- doxorubicina e doxorubicina lipossómica peguilada, paclitaxel e docetaxel utilizados para tratar alguns tipos de cancro,
- rifampicina, utilizada para tratar tuberculose ou meningite,
- produtos à base de plantas contendo *Hypericum perforatum* (Hipericão) utilizados para tratar depressões ligeiras a moderadas.

Ou se estiver a tomar medicamentos conhecidos por causarem alterações no eletrocardiograma (ECG), especialmente medicamentos conhecidos por causarem “prolongamento do intervalo QT”.

### **Javlor com alimentos e bebidas**

Deve informar o seu médico se bebe sumo de toranja, uma vez que pode aumentar o efeito de Javlor. Também deve beber água e comer alimentos ricos em fibras.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico para se aconselhar antes de começar a sua terapêutica.

Se for uma mulher ou um homem com potencial reprodutivo, tem de utilizar um método contraceptivo adequado e eficaz durante o tratamento e até 4 meses se for um homem, ou 7 meses se for uma mulher, após a sua última dose de Javlor.

#### *Gravidez*

Não deve ser-lhe administrado Javlor se estiver grávida, a não ser que seja absolutamente necessário. Se engravidar durante o tratamento, deve ser informada sobre o risco para o feto e cuidadosamente monitorizada.

#### *Amamentação*

Não deve amamentar durante o tratamento com Javlor.

#### *Fertilidade*

Se for um homem e quiser ter filhos deve pedir a opinião do seu médico. Poderá querer procurar aconselhamento relativo a armazenamento de esperma antes de começar o seu tratamento, devido à possibilidade de infertilidade irreversível devido à terapêutica com vinflunina.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Javlor pode causar efeitos indesejáveis tais como cansaço e tonturas. Não conduza ou utilize máquinas se sentir efeitos indesejáveis que afetam a sua capacidade de se concentrar e de reagir.

## **3. Como utilizar Javlor**

### **Dose**

A dose recomendada nos doentes adultos é 320 mg/m<sup>2</sup> de superfície corporal (isto é calculado pelo médico com base seu peso e na sua altura). O tratamento será repetido a cada 3 semanas.

O ajuste da dose devido à idade não é necessário em doentes com menos de 75 anos de idade. O seu médico ajustará a sua dose se tiver 75 anos ou mais.

O seu médico também vai ajustar a dose inicial de Javlor com base na sua condição física e em situações específicas:

- se fez irradiação pélvica prévia,
- se tem problemas de rins moderados ou graves,
- se tem problemas de fígado.

Durante o tratamento, o seu médico pode reduzir a dose de Javlor, adiar ou interromper o tratamento se sofrer certos efeitos indesejáveis.

### **Como é que o Javlor é administrado**

Javlor APENAS DEVE ser administrado por via intravenosa.

Javlor ser-lhe-á administrado por um profissional de saúde (qualificado na utilização de tratamentos para o cancro em unidades de saúde especializadas) sob a forma de uma perfusão intravenosa (na veia) com duração de 20 minutos.

Javlor é um concentrado e tem de ser diluído antes da administração.

### **Se lhe for administrado mais Javlor do que deveria**

Este medicamento será administrado pelo seu médico ou enfermeiro. No caso de lhe ser administrado demasiado (uma sobredosagem), o seu médico irá verificar a ocorrência de efeitos indesejáveis.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Javlor**

É muito importante que não se esqueça de nenhuma dose deste medicamento. Se faltar a uma consulta, **ligue imediatamente para o seu médico** para remarcar a sua consulta.

### **Se você parar de utilizar Javlor**

O seu médico decidirá quando deve interromper o tratamento. Se desejar interromper prematuramente o tratamento, será necessário discutir com seu médico outras opções de tratamento disponíveis.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Fale com o seu médico imediatamente** se desenvolver qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves durante o tratamento com Javlor:

- febre e/ou arrepios que podem ser sinal de infeção,
- dor no peito que pode ser sinal de ataque cardíaco,
- prisão de ventre que resiste ao tratamento com laxantes,
- sintomas neurológicos que podem ser um sinal de “síndrome de encefalopatia reversível posterior”: inchaço cerebral com efeitos geralmente temporários, tais como dores de cabeça,

alterações do estado mental que pode levar a confusão e coma, convulsões, alterações na visão, tensão arterial elevada, náuseas e vômitos (ver secção 2 “Advertências e precauções”).

**Outros efeitos indesejáveis podem incluir:**

**Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)**

- dor abdominal, náuseas, vômitos
- prisão de ventre, diarreia
- inflamação da mucosa da boca (estomatite)
- cansaço (astenia), dor muscular (mialgia)
- falta de sentido de tato devido a lesões nos nervos (neuropatia sensorial periférica)
- diminuição de peso, diminuição do apetite
- perda de cabelo (alopecia)
- reações no local da injeção (dor, vermelhidão, inchaço)
- febre
- níveis baixos de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e/ou plaquetas (visto na análise ao sangue)
- níveis baixos de sódio no sangue (hiponatremia) observado na análise ao sangue.

**Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- infeções (infeção neutropénica, neutropenia febril, infeções (viral, bacteriana, fúngica)) com sintomas como febre alta e deterioração do estado geral de saúde
- arrepios, transpiração excessiva (hiperidrose), dor
- alergia (hipersensibilidade), desidratação, dor de cabeça, erupção cutânea, comichão (prurido), urticária
- perda de movimentos nos músculos intestinais (íleo), problemas digestivos (dispepsia), dificuldade em engolir (disfagia), distúrbios bucais (dor na boca, na língua e dor de dentes), alterações do paladar
- fraqueza muscular, dor no maxilar, dor nas extremidades, dor nas costas, dor nas articulações, dor muscular, dor nos ossos, dor no ouvido
- tonturas, insónia, perda transitória de consciência (desmaio)
- dificuldade nos movimentos do corpo devido a lesões nos nervos (neuropatia) e dor nos nervos (neuralgia)
- batimento rápido do coração (taquicardia), tensão arterial elevada, pressão arterial baixa
- dificuldade a respirar (dispneia), tosse, dor no peito
- inchaço dos seus braços, mãos, pés, tornozelos, pernas e outras partes do seu corpo (edema)
- inflamação das veias (flebite) e formação de coágulos sanguíneos nos vasos sanguíneos (trombose venosa)

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

- infeção sanguínea com baixos níveis de glóbulos brancos (sepsis neutropénica)
- distúrbios visuais
- pele seca, vermelhidão da pele (eritema)
- lesões nos nervos que causam distúrbios de contração muscular (neuropatia motora periférica)
- inflamação do tubo que conduz ao estômago (esofagite), dor ao engolir (odinofagia), dor na garganta (dor farolaríngea), problemas das gengivas
- aumento de peso
- problemas urinários que pode ser um sinal de incapacidade dos rins em funcionar corretamente (insuficiência renal)
- zumbidos ou zumbidos nos ouvidos (acufenos)
- aumento das enzimas (transaminases) do fígado (observado na análise ao sangue)
- “síndrome de secreção inadequada da hormona antidiurética”, que é uma condição que causa níveis baixos de sódio no sangue
- dor tumoral
- sensação de tonturas (vertigem)
- ataque cardíaco (enfarte do miocárdio), redução do fornecimento de sangue (isquemia miocárdica)

- dificuldade em respirar, que pode ser um sintoma de uma doença conhecida como síndrome da dificuldade respiratória aguda e pode ser grave e potencialmente fatal
- extravasamento (quando um medicamento que é normalmente injetado numa veia derrama ou é injetado acidentalmente no tecido que circunda a veia, onde pode causar danos graves).

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Javlor**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após VAL.

É pouco provável que lhe seja pedido para conservar este medicamento. As condições de conservação estão detalhadas na secção dirigida a médicos ou profissionais de saúde.

### *Frascos para injetáveis fechados:*

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

### *Solução diluída:*

A solução diluída deve ser utilizada imediatamente.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Javlor**

- A substância ativa é a vinflunina. Cada ml de concentrado contém 25 mg de vinflunina (na forma de ditartarato).  
Um frasco para injetáveis de 2 ml contém 50 mg de vinflunina (na forma de ditartarato).  
Um frasco para injetáveis de 4 ml contém 100 mg de vinflunina (na forma de ditartarato).  
Um frasco para injetáveis de 10 ml contém 250 mg de vinflunina (na forma de ditartarato).
- O outro componente é a água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Javlor e conteúdo da embalagem**

Javlor é uma solução transparente, incolor a amarelo pálido. É acondicionada em frascos para injetáveis de vidro transparente contendo 2 ml, 4 ml ou 10 ml de concentrado fechados com uma rolha de borracha. Cada embalagem contém 1 ou 10 frascos para injetáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
França

## **Fabricante**

FAREVA PAU  
FAREVA PAU 1  
Avenue du Béarn  
F-64320 Idron  
França

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA**

## **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

<----->  
A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de cuidados de saúde

## **INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

### Precauções gerais para a preparação e administração

A vinflunina é um medicamento citotóxico anticanceroso e, tal como com outros compostos potencialmente tóxicos, deve-se ter cuidado ao manusear Javlor. Deve ter-se em consideração o procedimento para a manipulação e eliminação apropriadas de medicamentos anticancerosos. Todos os procedimentos de transferência requerem adesão estrita às técnicas assépticas, que empregue preferencialmente uma câmara segura de fluxo de ar laminar vertical. Javlor solução para perfusão deve ser preparado e administrado apenas por pessoal devidamente treinado no manuseamento de agentes citotóxicos. As profissionais de saúde grávidas não devem manusear Javlor. É recomendada a utilização de luvas, de óculos de proteção e de roupa protetora.

Se a solução entrar em contacto com a pele, esta deve ser lavada imediata e completamente com sabão e água. Se entrar em contacto com membranas mucosas, as membranas devem ser completamente enxaguadas com água.

### Diluição do concentrado

O volume de Javlor (concentrado) que corresponde à dose calculada de vinflunina deve ser misturado num saco de 100 ml com solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Também pode ser usada uma solução para perfusão de glucose 50 mg/ml (5%). A solução diluída deve ser protegida da luz até à administração (ver secção 6.3).

### Modo de administração

APENAS por via intravenosa.

Javlor é apenas para utilização única.

Após a diluição do concentrado, a solução para perfusão de Javlor deverá ser administrada da seguinte forma:

- Deve ser estabelecido um acesso venoso para um saco de 500 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou uma solução para perfusão de glucose 50 mg/ml (5%), numa veia de grande calibre, preferencialmente na parte superior do antebraço ou veia central do braço. As veias da região dorsal da mão e as que se situam perto das articulações devem ser evitadas.

- A perfusão intravenosa deve ser iniciada com metade do saco de 500 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou de solução para perfusão de glucose 50 mg/ml (5%), isto é, 250 ml, numa taxa de fluxo livre para lavar a veia.
- A solução para perfusão de Javlor deve ser adicionada ao orifício lateral de injeção mais próximo do saco de 500 ml para aumentar a diluição de Javlor durante a administração.
- A solução para perfusão de Javlor deve ser perfundida durante 20 minutos.
- Deve ser avaliada frequentemente a possibilidade de obstrução e as precauções de extravasamento devem ser mantidas durante toda a perfusão.
- Depois da perfusão ter terminado, os restantes 250 ml do saco de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou de solução para perfusão de glucose 50 mg/ml (5%) devem correr a uma taxa de fluxo de 300 ml/h. De forma a lavar a veia, a administração de Javlor solução para perfusão deve ser sempre seguida pelo menos por um volume igual de solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) ou de solução para perfusão de glucose 50 mg/ml (5%).

#### Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para medicamentos citotóxicos.

#### Condições de conservação:

*Frascos para injetáveis fechados:*

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

#### *Solução diluída:*

Foi demonstrada a estabilidade física e química do medicamento diluído em utilização de acordo com o seguinte:

- protegido da luz no saco de perfusão de polietileno ou de cloreto de polivinilo: até 6 dias no frigorífico (2°C – 8°C) ou até 24 horas a 25°C.
- exposto à luz no conjunto de perfusão de polietileno ou de cloreto de polivinilo: até 1 hora a 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após a diluição. Se não utilizado imediatamente, os tempos de conservação em utilização e as condições que antecedem a sua utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não seriam mais longas do que 24 horas entre 2°C a 8°C, a não ser que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.