

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Javlor 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de solution à diluer contient 25 mg de vinflunine (sous forme de ditartrate).

Un flacon de 2 mL contient 50 mg de vinflunine (sous forme de ditartrate).

Un flacon de 4 mL contient 100 mg de vinflunine (sous forme de ditartrate).

Un flacon de 10 mL contient 250 mg de vinflunine (sous forme de ditartrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile à diluer).

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Javlor est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine.

L'efficacité et la tolérance de vinflunine n'ont pas été étudiées chez les patients avec un performance status (PS) ≥ 2 .

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par vinflunine doit être instauré sous la responsabilité d'un médecin qualifié dans l'utilisation de la chimiothérapie anticancéreuse et est réservé aux unités spécialisées dans l'administration d'une chimiothérapie cytotoxique.

La neutropénie, la thrombocytopénie et l'anémie étant des effets indésirables fréquents de vinflunine, il convient, avant chaque cycle, de surveiller de manière appropriée la numération formule sanguine afin de vérifier le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN), le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine.

Posologie

La dose recommandée est de 320 mg/m² de vinflunine administrée toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse de 20 minutes.

En cas de PS 1 (OMS/ECOG), ou de PS 0 avec antécédent d'irradiation pelvienne, le traitement doit être initié à la dose de 280 mg/m². Après le premier cycle, en l'absence de toute toxicité hématologique ayant entraîné un report de traitement ou une réduction de dose, la posologie sera augmentée à 320 mg/m² toutes les 3 semaines pour les cycles suivants.

Traitements concomitants recommandés

Afin de prévenir la constipation, la prise de laxatifs et la mise en place de mesures diététiques, dont une hydratation orale, sont recommandées du jour 1 au jour 5 ou 7 de chaque cycle d'administration de vinflunine (voir rubrique 4.4).

Report ou arrêt de traitement en cas de toxicité

Table 1: Report de traitement en cas de toxicité pour les cycles suivants

| Toxicité | 1er jour de l'administration |
|--|--|
| Neutropénie (PNN < 1000 /mm ³) ou Thrombocytopénie (plaquettes < 100,000/mm ³) | - Retarder l'administration jusqu'à récupération (PNN ≥ 1,000/mm ³ et plaquettes ≥ 100,000/mm ³), et adapter la dose si nécessaire (voir tableau 2). - Arrêt définitif du traitement en l'absence de récupération dans un délai de 2 semaines. |
| Toxicité d'organe : modérée, sévère ou menaçant le pronostic vital | - Retarder l'administration jusqu'à récupération (toxicité légère, absence de toxicité ou retour à l'état initial), et adapter la dose si nécessaire (voir tableau 2). - Arrêt définitif du traitement en l'absence de récupération dans un délai de 2 semaines. |
| Ischémie cardiaque chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angor | - Arrêt définitif du traitement. |

Adaptations de doses en cas de toxicité

Tableau 2 : Adaptations de doses en cas de toxicité

| Toxicité | Adaptation de doses | | | | |
|---|---|-------------------------------------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | Dose initiale de vinflunine : 320 mg/m ² | | | Dose initiale de vinflunine : 280 mg/m ² | |
| (NCI CTC v 2.0)* | Premier événement | 2 ^e événement consécutif | 3 ^e événement consécutif | Premier événement | 2 ^e événement consécutif |
| Neutropénie Grade 4 (PNN < 500/mm ³) > 7 jours | 280 mg/m ² | 250 mg/m ² | Arrêt définitif du traitement | 250 mg/m ² | Arrêt définitif du traitement |
| Neutropénie fébrile (PNN < 1 000/mm ³ et fièvre ≥ 38,5 °C) | | | | | |
| Mucite ou constipation Grade 2 ≥ 5 jours ou Grade ≥ 3 quelle que soit la durée ¹ | | | | | |
| Toute autre toxicité Grade ≥ 3 (sévere ou menaçant le pronostic vital) (sauf vomissements ou nausées Grade 3 ²) | | | | | |

*National Cancer Institute, critères communs de toxicité Version 2.0 (NCI-CTC v 2.0)

¹ Selon le NCI CTC, la constipation de Grade 2 est définie comme nécessitant l'utilisation de laxatifs, la constipation de Grade 3 est définie comme nécessitant une évacuation manuelle ou un lavement, la constipation de Grade 4 est caractérisée par une occlusion sévère ou un mégacolon toxique. La mucite de Grade 2 est définie comme "modérée", la mucite de Grade 3 est définie comme "sévere", la mucite de Grade 4 est définie comme "menaçant le pronostic vital".

² Selon le NCI CTC, la nausée de Grade 3 est caractérisée par une alimentation insuffisante, nécessitant une perfusion. Les vomissements de Grade 3 sont caractérisés par au moins 6 épisodes en 24 heures suite à la prise du traitement ; ou par la nécessité d'une perfusion.

Populations particulières

Patients ayant une insuffisance hépatique

Une étude de phase I évaluant la pharmacocinétique et la tolérance de vinflunine a été menée chez les patients présentant une fonction hépatique altérée. La pharmacocinétique de vinflunine n'a pas été modifiée chez ces patients (voir rubrique 5.2) ; toutefois, suite aux modifications des paramètres biologiques hépatiques observées après administration de vinflunine (élévation de gamma glutamyl transférase (GGT), transaminases, bilirubine), les recommandations posologiques sont les suivantes :

- Aucun ajustement de posologie n'est nécessaire chez les patients :
 - ayant un temps de prothrombine $> 70\%$ VN (Valeur Normale) et présentant au moins un des critères suivants : [LSN (Limite Supérieure à la Normale) $<$ bilirubine $\leq 1,5$ xLSN et/ou $1,5$ xLSN $<$ transaminases $\leq 2,5$ xLSN et/ou LSN $<$ GGT ≤ 5 xLSN].
 - ayant des transaminases $\leq 2,5$ xLSN (<5 xLSN seulement en cas de métastases hépatiques)
- La dose recommandée de vinflunine est de 250 mg/m² toutes les trois semaines chez les patients avec une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh grade A) ou chez les patients avec un temps de prothrombine $\geq 60\%$ VN et $1,5$ xLSN $<$ bilirubine ≤ 3 xLSN et présentant au moins un des critères suivants : [transaminases $>$ LSN et/ou GGT > 5 xLSN].
- La dose recommandée de vinflunine est de 200 mg/m² toutes les trois semaines chez les patients avec une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh grade B) ou chez les patients avec un temps de prothrombine $\geq 50\%$ VN et bilirubine > 3 xLSN et transaminases $>$ LSN et GGT $>$ LSN.

Vinflunine n'a pas été évaluée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh grade C), ou chez les patients présentant un temps de prothrombine $< 50\%$ VN ou un taux de bilirubine > 5 x LSN ou présentant une augmentation isolée des transaminases $> 2,5$ xLSN (≥ 5 xLSN seulement en cas de métastases hépatiques) ou un taux de GGT > 15 x LSN.

Patients ayant une insuffisance rénale

Dans les études cliniques, les patients dont la clairance de la créatinine (ClCr) était > 60 mL/min ont été inclus et traités à la dose recommandée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (40 mL/min \leq ClCr ≤ 60 mL/min), la dose recommandée est de 280 mg/m² toutes les 3 semaines.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (20 mL/min \leq ClCr < 40 mL/min), la dose recommandée est de 250 mg/m² toutes les 3 semaines (voir rubrique 5.2).

Pour les cycles suivants, en cas de toxicité, la dose doit être ajustée selon le tableau 3 ci-dessous.

Patients âgés (≥ 75 ans)

Aucune adaptation de dose reliée à l'âge n'est nécessaire chez les patients de moins de 75 ans (voir rubrique 5.2).

Chez les patients âgés d'au moins 75 ans, les recommandations posologiques sont les suivantes :

- chez les patients d'au moins 75 ans et d'âge strictement inférieur à 80 ans, la dose recommandée est de 280 mg/m² toutes les 3 semaines.
- chez les patients de 80 ans ou plus, la dose recommandée est de 250 mg/m² toutes les 3 semaines.

Pour les cycles suivants, en cas de toxicité, la dose doit être ajustée selon le tableau 3 ci-dessous :

Tableau 3 : Adaptations de dose en fonction de la toxicité chez les patients insuffisants rénaux ou les patients âgés

| Toxicité (NCI CTC v 2.0)* | Adaptation de doses | | | |
|---|--|-------------------------------|--|-------------------------------|
| | Dose initiale de vinflunine 280 mg/m ² | | Dose initiale de vinflunine 250 mg/m ² | |
| | Premier événement | Deuxième événement consécutif | Premier événement | Deuxième événement consécutif |
| Neutropénie Grade 4 (PNN < 500/mm ³) > 7 jours | 250 mg/m ² | Arrêt définitif du traitement | 225 mg/m ² | Arrêt définitif du traitement |
| Neutropénie fébrile (PNN < 1 000/mm ³ et fièvre ≥ 38,5 °C) | | | | |
| Mucite ou constipation Grade 2 ≥ 5 jours ou Grade ≥ 3 quelle que soit la durée ¹ | | | | |
| Toute autre toxicité Grade ≥ 3 (sévère ou menaçant le pronostic vital) (sauf vomissements ou nausées Grade 3 ²) | | | | |

*National Cancer Institute, critères communs de toxicité Version 2.0 (NCI-CTC v 2.0)

¹ Selon le NCI CTC, la constipation de Grade 2 est définie comme nécessitant l'utilisation de laxatifs, la constipation de Grade 3 est définie comme nécessitant une évacuation manuelle ou un lavement, la constipation de Grade 4 est caractérisée par une occlusion sévère ou un mégacôlon toxique. La mucite de Grade 2 est définie comme "modérée", la mucite de Grade 3 est définie comme "sévère", la mucite de Grade 4 est définie comme "menaçant le pronostic vital".

² Selon le NCI CTC, la nausée de Grade 3 est caractérisée par une alimentation insuffisante, nécessitant une perfusion. Les vomissements de Grade 3 sont caractérisés par au moins 6 épisodes en 24 heures suite à la prise du traitement ; ou par la nécessité d'une perfusion.

Population pédiatrique

Utilisation chez l'enfant - il n'y a pas d'indication spécifique pour l'utilisation de Javlor chez les enfants.

Mode d'administration

Précaution à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Javlor doit être dilué avant administration. Javlor est à usage unique.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Javlor doit être administré UNIQUEMENT par voie intraveineuse.

Javlor doit être administré en perfusion intraveineuse de 20 minutes et NON en bolus intraveineux rapide.

Des voies d'abord périphériques ou un cathéter central peuvent être utilisés pour l'administration de vinflunine. Perfusée dans une veine périphérique, vinflunine peut induire une irritation veineuse (voir rubrique 4.4). En cas de petites veines ou de veines sclérosées, de lymphoedème ou de ponction veineuse récente dans la même veine, l'utilisation d'un cathéter central doit être privilégiée. Afin d'éviter les extravasations, il est important de s'assurer que l'aiguille est correctement introduite avant de commencer la perfusion.

Afin de rincer la veine, l'administration de Javlor solution diluée doit toujours être suivie de l'administration d'un volume au moins égal de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%).

Pour les instructions détaillées concernant l'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue à la substance active ou à d'autres vinca-alcaloïdes.

Infection sévère actuelle ou récente (dans les 2 semaines).

Nombre de polynucléaires neutrophiles initial $< 1\,500/\text{mm}^3$ avant la première administration, $< 1\,000/\text{mm}^3$ pour les administrations suivantes (voir rubrique 4.4).

Nombre de plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$ (voir rubrique 4.4).

Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Toxicité hématologique

La neutropénie, la leucopénie, l'anémie et la thrombocytopénie sont des effets indésirables fréquents de vinflunine. La numération formule sanguine doit faire l'objet d'une surveillance appropriée afin de vérifier le nombre de PNN, le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine avant chaque administration de vinflunine (voir rubrique 4.3).

L'initiation du traitement est contre-indiquée chez les patients présentant un nombre de PNN $< 1\,500/\text{mm}^3$ ou de plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$. Pour les cycles suivants, vinflunine est contre-indiquée chez les patients présentant un nombre de PNN $< 1\,000/\text{mm}^3$ ou de plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$.

La dose recommandée doit être réduite chez les patients qui développent une toxicité hématologique (voir rubrique 4.2).

Affections gastro-intestinales

Une constipation de Grade ≥ 3 a été observée chez 15,3% des patients traités. La constipation de Grade 4 est caractérisée par une occlusion sévère ou un mégacolon toxique, la constipation de Grade 3 est définie comme nécessitant une évacuation manuelle ou un lavement. La constipation est réversible et peut être prévenue par la mise en place de mesures diététiques spécifiques telles que l'hydratation orale et la prise de fibres alimentaires, et par l'administration de laxatifs stimulants ou émoullissants du jour 1 au jour 5 ou 7 de chaque cycle. Les patients à haut risque de constipation (traitement concomitant par opiacés, carcinome péritonéal, masse abdominale, antécédent de chirurgie abdominale lourde) doivent recevoir un laxatif osmotique du jour 1 au jour 7 de chaque cycle, à raison d'une prise par jour le matin avant le petit déjeuner.

En cas de constipation de grade 2, définie comme nécessitant la prise de laxatifs, pendant 5 jours ou plus ou de grade ≥ 3 quelle que soit la durée, la dose de vinflunine doit être adaptée (voir rubrique 4.2).

En cas de toxicité gastro-intestinale de grade ≥ 3 (sauf vomissements ou nausées) ou de mucite (de grade 2 pendant 5 jours ou plus ou de grade ≥ 3 quelle que soit la durée), une adaptation posologique est requise (voir Tableau 2 en rubrique 4.2). La mucite et la toxicité gastro-intestinale de Grade 2 sont définies comme "modérées", de Grade 3 comme "sévères" et de Grade 4 comme "menaçant le pronostic vital".

Affections cardiaques

Quelques épisodes d'allongement de l'intervalle QT ont été observés après l'administration de vinflunine. Cet effet pourrait conduire à un risque accru d'arythmies ventriculaires bien qu'aucune arythmie ventriculaire n'ait été observée avec la vinflunine. Néanmoins la vinflunine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un risque élevé d'arythmie cardiaque (par exemple, insuffisance cardiaque congestive, antécédent connu d'allongement de l'intervalle QT, hypokaliémie) (voir rubrique 4.8). L'utilisation concomitante d'au moins deux médicaments allongeant l'intervalle QT/QTc n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Une attention particulière est recommandée en cas d'administration de vinflunine chez des patients ayant un antécédent connu d'infarctus du myocarde, d'ischémie myocardique ou d'angor (voir rubrique 4.8). Des événements cardiaques ischémiques peuvent survenir, notamment chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque sous-jacente. Les patients traités par vinflunine doivent donc faire l'objet d'une surveillance médicale attentive à la recherche de troubles cardiaques. Une prudence accrue est requise chez les patients présentant un antécédent cardiaque et le rapport bénéfice/risque devra être

régulièrement et rigoureusement évalué. L'arrêt de la vinflunine doit être envisagé chez les patients développant une ischémie cardiaque.

Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Reversible (SEPR)

Des cas de SEPR ont été observés après l'administration de vinflunine.

Les symptômes cliniques caractéristiques sont, à degrés variables : neurologiques (maux de tête, confusion, crise d'épilepsie, troubles visuels), systémiques (hypertension), et gastro-intestinaux (nausées, vomissements).

Les signes radiologiques sont des anomalies de la substance blanche dans les régions postérieures du cerveau. La pression artérielle doit être contrôlée chez les patients présentant des symptômes de SEPR. Pour confirmer le diagnostic, une imagerie cérébrale est recommandée.

Les signes cliniques et radiologiques sont généralement rapidement réversibles et sans séquelle après arrêt du traitement.

L'arrêt de vinflunine doit être envisagé chez les patients présentant des signes neurologiques de SEPR (voir rubrique 4.8).

Hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie sévère, dont certains dus au Syndrome de Sécrétion Inappropriée d'Hormone Antidiurétique (SIADH), ont été observés avec l'utilisation de vinflunine (voir rubrique 4.8). Par conséquent, une surveillance régulière du taux de sodium sérique est recommandée pendant le traitement par vinflunine.

Insuffisance hépatique

La dose recommandée doit être réduite chez les patients présentant une fonction hépatique altérée (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

La dose recommandée doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

Patients âgés (≥ 75 ans)

La dose recommandée doit être réduite chez les patients âgés de 75 ans ou plus (voir rubrique 4.2).

Interactions

L'utilisation concomitante de vinflunine avec des inhibiteurs ou avec des inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Administration

L'administration intrathécale de Javlor pourrait être fatale.

Lorsqu'elle est perfusée dans une veine périphérique, la vinflunine peut induire une irritation veineuse de grade 1 (22% des patients, 14,1% des cycles), de grade 2 (11,0% des patients, 6,8% des cycles) ou de grade 3 (0,8% des patients, 0,2% des cycles). Tous les cas ont été résolus rapidement sans arrêt du traitement. Il convient de se conformer aux instructions concernant l'administration décrites à la rubrique 6.6.

Contraception

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace au cours du traitement et jusqu'à 3 mois après la dernière administration de vinflunine (voir rubrique 4.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études *in vitro* ont montré que la vinflunine n'a pas d'effet inducteur sur l'activité des CYP1A2, CYP2B6 et CYP3A4, ni d'effet inhibiteur sur l'activité des CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4.

Les études *in vitro* ont montré que la vinflunine est un substrat de la Pgp comme les autres vinca-alcaloïdes, mais avec une plus faible affinité. Les risques d'interactions cliniquement significatives sont donc peu probables.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée chez les patients traités simultanément par vinflunine et par cisplatine, carboplatine, capécitabine ou gemcitabine.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée chez les patients traités simultanément par vinflunine et doxorubicine. Néanmoins, cette combinaison est associée à un risque particulièrement élevé de toxicité hématologique.

Au cours d'une étude de Phase I, la co-administration de kétoconazole (un puissant inhibiteur du CYP3A4) administré à la dose de 400 mg par voie orale une fois par jour pendant 8 jours, a entraîné une augmentation de 30% et de 50% de l'exposition sanguine à la vinflunine et à son métabolite 4-O-déacétyl-vinflunine (DVFL) respectivement.

L'utilisation concomitante de la vinflunine avec des inhibiteurs (tels que ritonavir, kétoconazole, itraconazole ou le jus de pamplemousse) ou des inducteurs (tels que rifampicine ou l'*Hypericum perforatum* (millepertuis)) puissants du CYP3A4 doit donc être évitée car ceux-ci pourraient augmenter ou diminuer les concentrations de vinflunine et de DVFL (voir rubriques 4.4 et 5.2).

L'utilisation concomitante de la vinflunine et d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT/QTc doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Une interaction pharmacocinétique entre la vinflunine et la doxorubicine pégylée/liposomale a été observée, entraînant une augmentation apparente de 15% à 30% de l'exposition à la vinflunine et une diminution apparente de 2 à 3 fois de l'aire sous la courbe (AUC) de la doxorubicine, tandis que les concentrations du métabolite, le doxorubicinol, n'étaient pas affectées. Les résultats d'une étude *in vitro* suggèrent que ces modifications pourraient être liées à une adsorption de la vinflunine sur les liposomes et à une distribution sanguine modifiée des deux molécules. La prudence est par conséquent requise en cas d'utilisation de ce type d'association.

Une étude *in vitro* a suggéré une possible interaction (légère inhibition du métabolisme de la vinflunine) avec le paclitaxel et le docétaxel (substrats du CYP3). Aucune étude clinique spécifique de l'association de la vinflunine avec ces molécules n'a été conduite.

L'utilisation concomitante d'opiacés pourrait augmenter le risque de constipation.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Les hommes et les femmes doivent prendre des mesures contraceptives appropriées jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Aucune donnée sur l'utilisation de vinflunine chez la femme enceinte n'est disponible. Les études chez l'animal ont montré une embryotoxicité et une tératogénicité (voir rubrique 5.3). Sur la base des résultats des études animales et de l'action pharmacologique du médicament, il existe un risque potentiel d'anomalies embryonnaires et fœtales.

Vinflunine ne doit pas être utilisée au cours de la grossesse, à moins d'une nécessité absolue. En cas de survenue d'une grossesse pendant le traitement, la patiente doit être informée du risque pour le fœtus et doit faire l'objet d'une surveillance attentive. Une consultation génétique doit être envisagée. Une telle consultation est également recommandée pour les patientes qui souhaitent avoir des enfants après le traitement.

Allaitement

On ne sait pas si la vinflunine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Compte tenu d'éventuels effets délétères sur le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué au cours du traitement par vinflunine (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Avant le traitement, les patients doivent se renseigner sur les possibilités de conservation de sperme car le traitement par vinflunine peut provoquer une stérilité irréversible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Javor peut causer des effets indésirables tels que de la fatigue (très fréquent) et des étourdissements (fréquent) pouvant avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines s'ils présentent un effet indésirable ayant un impact potentiel sur la capacité à réaliser ces activités (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans le cadre de deux études de phase II et une étude de phase III menées chez des patients atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles (450 patients traités par vinflunine), les effets indésirables imputables au traitement les plus fréquemment rapportés consistaient en des affections hématologiques, principalement à type de neutropénie et anémie ; des affections gastro-intestinales, en particulier constipation, anorexie, nausées, stomatites/mucites, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées, et des troubles généraux tels que asthénie/fatigue.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-après par système classe-organe, fréquence et grade de sévérité (NCI CTC version 2.0). La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention ci-après : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 4 : Effets indésirables observés chez les patients atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles traités par vinflunine

| Système classe-organe | Fréquence | Effets indésirables | Grade NCI le plus sévère par patient (%) | |
|--|---------------|---|--|-----------|
| | | | Tous grades | Grade 3-4 |
| Infections et infestations | Fréquent | Infection neutropénique | 2,4 | 2,4 |
| | | Infection (virale, bactérienne, fongique) | 7,6 | 3,6 |
| | Peu fréquent | Neutropénie septique | 0,2 | 0,2 |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées | Peu fréquent | Douleur tumorale | 0,2 | 0,2 |
| Affections du système hématologique et lymphatique | Très fréquent | Neutropénie | 79,6 | 54,6 |
| | | Leucopénie | 84,5 | 45,2 |
| | | Anémie | 92,8 | 17,3 |
| | | Thrombocytopénie | 53,5 | 4,9 |
| | Fréquent | Neutropénie fébrile | 6,7 | 6,7 |
| Affections du système immunitaire | Fréquent | Hypersensibilité | 1,3 | 0,2 |

| | | | | |
|---|---------------|--|--|-------------------|
| Affections endocriniennes | Peu fréquent | Syndrome de Sécrétion Inappropriée d'Hormone Antidiurétique (SIADH) ^a | 0,4 ^b | 0,4 ^b |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Très fréquent | Hyponatrémie | 39,8 | 11,7 |
| | | Diminution de l'appétit | 34,2 | 2,7 |
| | Fréquent | Déshydratation | 4,4 | 2,0 |
| Affections psychiatriques | Fréquent | Insomnie | 5,1 | 0,2 |
| Affections du système nerveux | Fréquent | Neuropathie périphérique sensitive | 11,3 | 0,9 |
| | | Syncope | 1,1 | 1,1 |
| | | Céphalée | 6,2 | 0,7 |
| | | Etourdissement | 5,3 | 0,4 |
| | | Névralgie | 4,4 | 0,4 |
| | | Dysgueusie | 3,3 | 0 |
| | Peu fréquent | Neuropathie motrice périphérique | 1,3 | 0 |
| | | Rare | Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible ^a | 0,4 |
| | | | 0,03 ^b | 0,03 ^b |
| Affections oculaires | Peu fréquent | Troubles visuels | 0,4 | 0 |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | Fréquent | Douleur auriculaire | 1,1 | 0 |
| | Peu fréquent | Vertige | 0,9 | 0,4 |
| | | Acouphène | 0,9 | 0 |
| Affections cardiaques | Fréquent | Tachycardie | 1,8 | 0,2 |
| | Peu fréquent | Ischémie myocardique | 0,7 | 0,7 |
| | | Infarctus du myocarde | 0,2 | 0,2 |
| Affections vasculaires | Fréquent | Hypertension | 3,1 | 1,6 |
| | | Thrombose veineuse | 3,6 | 0,4 |
| | | Phlébite | 2,4 | 0 |
| | | Hypotension | 1,1 | 0,2 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Fréquent | Dyspnée | 4,2 | 0,4 |
| | | Toux | 2,2 | 0 |
| | Peu fréquent | Syndrome de détresse respiratoire aiguë | 0,2 | 0,2 |
| | | Douleur pharyngo-laryngée | 0,9 | 0 |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Constipation | 54,9 | 15,1 |
| | | Douleur abdominale | 21,6 | 4,7 |
| | | Vomissement | 27,3 | 2,9 |
| | | Nausée | 40,9 | 2,9 |
| | | Stomatite | 27,1 | 2,7 |

| | | | | |
|--|-----------------------|-------------------------------------|----------------|------|
| | | Diarrhée | 12,9 | 0,9 |
| | Fréquent | Iléus | 2,7 | 2,2 |
| | | Dysphagie | 2,0 | 0,4 |
| | | Affection buccale | 4,0 | 0,2 |
| | | Dyspepsie | 5,1 | 0,2 |
| | | Peu fréquent | Odynophagie | 0,4 |
| | | Affections gastriques | 0,8 | 0 |
| | | Œsophagite | 0,4 | 0,2 |
| | | Affections gingivales | 0,7 | 0 |
| Affections de la peau et des tissus sous- cutanés | Très fréquent | Alopécie | 28,9 | NA |
| | Fréquent | Rash | 1,8 | 0 |
| | | Urticaire | 1,1 | 0 |
| | | Prurit | 1,1 | 0 |
| | | Hyperhidrose | 1,1 | 0 |
| | Peu fréquent | Sécheresse cutanée | 0,9 | 0 |
| Erythème | | 0,4 | 0 | |
| Affections musculo- squelettiques et systémiques | Très fréquent | Myalgie | 16,7 | 3,1 |
| | Fréquent | Faiblesse musculaire | 1,8 | 0,7 |
| | | Arthralgie | 7,1 | 0,4 |
| | | Douleur dorsale | 4,9 | 0,4 |
| | | Douleur au niveau de la mâchoire | 5,6 | 0,0 |
| | | Douleur aux extrémités | 2,4 | 0 |
| | | Douleur osseuse | 2,9 | 0 |
| | | Douleur musculo- squelettique | 2,7 | 0,2 |
| Affections rénales et des voies urinaires | Peu fréquent | Insuffisance rénale | 0,2 | 0,2 |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent | Asthénie/Fatigue | 55,3 | 15,8 |
| | | Réaction au site d'injection | 26,4 | 0,4 |
| | | Pyrexie | 11,7 | 0,4 |
| | Fréquent | Douleur thoracique | 4,7 | 0,9 |
| | | Frisson | 2,2 | 0,2 |
| | | Douleur | 3,1 | 0,2 |
| | | Œdème | 1,1 | 0 |
| | Peu fréquent | Extravasation | 0,7 | 0 |
| | Investigations | Très fréquent | Perte de poids | 24,0 |
| Peu fréquent | | Elévation des transaminases | 0,4 | 0 |
| | | Prise de poids | 0,2 | 0 |

^a effets indésirables issus de l'expérience post-commercialisation

^b fréquence calculée sur la base d'essais cliniques hors carcinome urothélial à cellules transitionnelles

Effets indésirables dans toutes les indications

Les effets indésirables potentiellement sévères survenus chez des patients atteints de carcinome urothélial à cellules transitionnelles et chez les patients atteints d'un cancer différent de celui de l'indication, ainsi que les effets indésirables connus comme effets de classe des vinca-alcaloïdes sont présentés ci-dessous :

Affections du système hématologique et lymphatique

Une neutropénie de grade 3/4 a été observée chez 43,8% des patients. Les anémies sévères et les thrombocytopénies sévères ont été moins fréquentes (respectivement 8,8% et 3,1%). Une neutropénie fébrile définie par un nombre de PNN < 1 000/mm³ et une fièvre ≥ 38,5°C d'origine inconnue sans infection clinique documentée microbiologiquement (NCI CTC version 2.0) a été observée chez 5,2% des patients. Une infection associée à une neutropénie de grade 3/4 a été observée chez 2,8% des patients.

Au total, 8 patients (0,6% de la population traitée) présentant une neutropénie sont décédés suite à une complication infectieuse.

Affections gastro-intestinales

La constipation est un effet de classe des vinca-alcaloïdes : 11,8% des patients ont présenté une constipation sévère au cours du traitement par vinflunine. Un iléus de grade 3/4 a été observé chez 1,9% des patients et a été réversible sous traitement médical. La constipation nécessite une prise en charge médicale (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

La neuropathie périphérique sensitive est un effet de classe des vinca-alcaloïdes. 0,6% des patients ont présenté un événement de grade 3. Tous se sont résolus au cours de l'étude.

De rares cas de Syndrome d'Encéphalopathie Réversible Postérieure ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Affections cardiovasculaires

Les effets cardiaques font partie des effets de classe connus des vinca-alcaloïdes. Des ischémies myocardiques ou des infarctus du myocarde sont survenus chez 0,5 % des patients dont la plupart présentait une maladie cardiovasculaire préexistante ou des facteurs de risque. Un patient est décédé dans les suites d'un infarctus du myocarde et un autre d'un arrêt cardiopulmonaire.

Peu d'épisodes d'allongement de l'intervalle QT ont été observés après l'administration de vinflunine.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Des épisodes de dyspnée, rarement sévères (grade 3/4: 1,2%), ont été observés chez 3,2% des patients. Un bronchospasme a été rapporté chez un patient traité par vinflunine dans un contexte différent de celui de l'indication.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Le principal effet toxique secondaire à un surdosage à la vinflunine est la myélosuppression, associée à un risque d'infection sévère.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage à la vinflunine. En cas de surdosage, le patient doit être maintenu dans une unité spécialisée et ses fonctions vitales doivent être étroitement surveillées. D'autres mesures appropriées doivent être prises, telles que des transfusions sanguines, l'administration d'antibiotiques et de facteurs de croissance.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique, vinca-alcaloïdes et analogues, code ATC : L01CA05

Mécanisme d'action

Vinflunine se lie à la tubuline au niveau ou à proximité des sites de liaison des vinca-alcaloïdes en inhibant sa polymérisation en microtubules, ce qui entraîne la suppression du processus de tapis roulant, perturbe la dynamique des microtubules, arrête les cellules en mitose et induit la mort cellulaire par apoptose. Vinflunine *in vivo* démontre une activité antitumorale significative, aussi bien en termes de prolongation de la survie que d'inhibition de la croissance tumorale, sur un large spectre de xénogreffes de tumeurs humaines implantées chez la souris.

Efficacité et sécurité clinique

Une étude de phase III et deux études de phase II étayent l'utilisation de Javlor pour le traitement de deuxième ligne du carcinome urothélial à cellules transitionnelles avancé ou métastatique après échec d'un traitement préalable à base de platine.

Dans les deux études cliniques de phase II, multicentriques, non randomisées, ouvertes, un total de 202 patients a été traité par vinflunine.

Dans l'étude clinique de phase III, multicentrique, ouverte, contrôlée, 253 patients ont été randomisés dans le bras vinflunine + traitement symptomatique optimal (Best Supportive Care : BSC) et 177 dans le bras BSC. La survie globale médiane a été de 6,9 mois dans le bras vinflunine + BSC versus 4,6 mois dans le bras BSC, sans atteindre de différence statistiquement significative ; avec un risque relatif de 0,88 (95% IC 0,69-1,12). Toutefois, une différence statistiquement significative a été observée sur la survie sans progression, dont la médiane a été de 3,0 mois dans le bras vinflunine + BSC versus 1,5 mois dans le bras BSC ($p=0,0012$).

De plus, une analyse multivariée prévue au protocole réalisée sur la population ITT a démontré que vinflunine a un effet thérapeutique statistiquement significatif ($p=0,036$) sur la survie globale quand les facteurs pronostiques (PS, envahissement viscéral, phosphatases alcalines, hémoglobine, irradiation pelvienne) sont pris en considération, avec un risque relatif de 0,77 (95% IC 0,61-0,98). Une différence statistiquement significative sur la survie globale ($p=0,040$) a également été observée dans la population éligible (correspondant à l'exclusion de 13 patients inclus malgré des violations initiales majeures du protocole et cliniquement significatives et qui donc n'étaient pas éligibles au traitement) ; avec un risque relatif de 0,78 (95% IC 0,61-0,99). Cette population éligible est la plus pertinente pour l'analyse d'efficacité car elle reflète au mieux la population prévue pour ce traitement.

L'efficacité a été démontrée aussi bien chez les patients prétraités par cisplatine que chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antérieur par cisplatine.

Dans la population éligible, l'analyse en sous-groupe en fonction du traitement antérieur par cisplatine sur la survie globale versus BSC a montré un risque relatif de 0,64 ((95% IC 0,40 – 1,03); $p=0,0821$) chez les patients non prétraités par cisplatine et de 0,80 ((95% IC 0,60 – 1,06); $p=0,1263$) chez les patients prétraités par cisplatine. Une fois ajustée sur les facteurs pronostiques, l'analyse de la survie globale sur ces mêmes populations a montré un risque relatif de 0,53 ((95% IC 0,32 – 0,88); $p=0,0143$) et de 0,70 ((95% IC 0,53 – 0,94); $p=0,0174$), respectivement.

Dans l'analyse en sous-groupe en fonction du traitement antérieur par cisplatine sur la survie sans progression versus BSC, les résultats ont montré un risque relatif de 0,55 ((95% IC 0,34 – 0,89); $p=0,0129$) chez les patients non prétraités par cisplatine et de 0,64 ((95% IC 0,48 – 0,85); $p=0,0040$) chez les patients prétraités par cisplatine. Une fois ajustée sur les facteurs pronostiques, l'analyse de la survie sans progression sur ces mêmes populations a montré un risque relatif de 0,51 ((95% IC 0,31 – 0,86); $p=0,0111$) et de 0,63 ((95% IC 0,48 – 0,84); $p=0,0016$), respectivement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Javlor dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement du cancer de l'uretère et de la vessie et le traitement du cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition sanguine (AUC) à vinflunine augmente proportionnellement à la dose administrée de 30 à 400 mg/m² (gamme de doses explorées). L'AUC de vinflunine est significativement corrélée aux sévérités de leucopénie, de neutropénie et de fatigue.

Distribution

Vinflunine présente une liaison aux protéines plasmatiques modérée ($67,2 \pm 1,1\%$) avec un ratio plasma/sang de $0,80 \pm 0,12\%$. La liaison aux protéines concerne essentiellement les lipoprotéines (surtout les HDL) et l'albumine. La liaison n'est pas saturable aux concentrations de vinflunine observées chez le patient. La liaison à l'alpha1-glycoprotéine acide et aux plaquettes est négligeable (< 5%). Le volume de distribution de la phase terminale est important 2422 ± 676 L (environ 35 L/kg) et suggère une importante distribution tissulaire.

Biotransformation

Tous les métabolites identifiés sont formés par l'isoforme CYP3A4 des cytochromes P450, exceptée la 4-O-déacetyl-vinflunine (DVFL) qui est formée par de multiples estérases. Elle est le seul métabolite actif et le métabolite principal circulant.

Élimination

L'élimination de vinflunine suit une décroissance multi-exponentielle avec une demi-vie terminale ($T_{1/2}$) proche de 40 h. La DVFL est formée lentement et éliminée plus lentement que vinflunine ($T_{1/2}$ d'environ 120 h).

Vinflunine et ses métabolites sont éliminés principalement dans les selles (2/3) et les urines (1/3). La clairance totale sanguine calculée par analyse de population (372 patients et 656 profils) est de 40 L/h avec une faible variabilité inter et intra-individuelle (Coefficient de variation CV = 25% et 8% respectivement).

Pharmacocinétique des populations particulières

Insuffisance hépatique

Aucune modification de la pharmacocinétique de vinflunine ou de la DVFL n'a été observée chez 25 patients présentant divers degrés d'insuffisance hépatique comparativement aux patients ayant une fonction hépatique normale. Ceci est confirmé par l'analyse pharmacocinétique de population (absence de relation entre la clairance de vinflunine et les marqueurs biologiques de l'insuffisance hépatique). Cependant des ajustements de dose sont recommandés chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Une étude pharmacocinétique de phase I a été conduite chez 2 groupes de patients présentant une insuffisance rénale, définis selon les valeurs calculées de la clairance à la créatinine (ClCr) : groupe 1 (n=13 patients) ayant une insuffisance modérée (ClCr comprise entre 40 et 60 mL/min) et groupe 2 (n=20 patients) ayant une insuffisance sévère (ClCr comprise entre 20 et strictement inférieure à 40 mL/min). Les résultats pharmacocinétiques de cette étude ont montré une diminution de la clairance de vinflunine quand la ClCr est diminuée. Ceci est confirmé par l'analyse de pharmacocinétique de population (56 patients avec une ClCr comprise entre 20 mL/min et 60 mL/min) montrant que la clairance de la créatinine influe sur la clairance de vinflunine (formule de Cockcroft et Gault). Les ajustements de dose sont recommandés chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

Patients âgés (≥ 75 ans)

Une étude de phase I évaluant la pharmacocinétique de vinflunine a été conduite chez des patients âgés (n=46). Les doses de vinflunine ont été ajustées selon 3 groupes d'âge :

| Age (années) | Nombre de patients | Vinflunine (mg/m ²) |
|--------------|--------------------|---------------------------------|
| [70 – 75 [| 17 | 320 |

| | | |
|------------|----|-----|
| [75 – 80 [| 15 | 280 |
| ≥ 80 | 14 | 250 |

La clairance de vinflunine a été significativement diminuée chez les patients ≥ 80 ans comparée à un groupe contrôle de patients plus jeunes < 70 ans. La pharmacocinétique n'a pas été modifiée pour les patients suivants : $70 \leq \text{âge} < 75$ ans et $75 \leq \text{âge} < 80$ ans.

Sur la base des données de pharmacocinétiques et de tolérance, des réductions de dose sont recommandées dans les deux groupes de patients plus âgés : $75 \leq \text{âge} < 80$ ans et $\text{âge} \geq 80$ ans (voir rubrique 4.2).

Autres

Une analyse de pharmacocinétique de population a montré que ni le sexe ni l'indice de Performance Status (score ECOG) n'a d'impact sur la clairance de vinflunine, cette dernière étant directement proportionnelle à la surface corporelle.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de distribution par imagerie réalisées après administration de vinflunine radioactive chez le rat ont montré que les concentrations de vinflunine dans les poumons, les reins, le foie, les glandes salivaires et endocrines et le tube digestif augmentent rapidement et sont plus élevées par rapport au sang.

Les données précliniques montrent que vinflunine induit une neutropénie modérée à sévère ainsi qu'une anémie légère dans toutes les espèces étudiées, et une toxicité hépatique chez le chien et chez le rat (caractérisée par des élévations dose-dépendantes des transaminases hépatiques et des nécroses hépatiques - altérations hépatocellulaires à fortes doses). Ces effets toxiques sont dose-dépendants et complètement ou partiellement réversibles un mois après l'arrêt du traitement. Vinflunine n'a pas induit de neuropathie périphérique chez l'animal. Vinflunine est clastogène (provoque des cassures chromosomiques) dans le test du micronoyau *in vivo* chez le rat et mutagène et clastogène dans le test du lymphome de souris (sans activation métabolique).

Le potentiel cancérigène de vinflunine n'a pas été étudié.

Dans les études de reproduction, vinflunine est embryolétale et tératogène chez le lapin et chez le rat. Dans les études de développement pré- et postnatal chez le rat, vinflunine a provoqué des malformations de l'utérus et du vagin chez 2 femelles. Vinflunine a montré des effets délétères sur l'accouplement et/ou l'implantation ovulaire ainsi qu'une diminution importante du nombre d'embryons.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

3 ans.

Solution diluée

La stabilité physico-chimique a été démontrée pour le médicament dilué dans les conditions suivantes :

- à l'abri de la lumière dans des poches de perfusion en polyéthylène ou chlorure de polyvinyle : jusqu'à 6 jours au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) ou jusqu'à 24 heures à 25°C.
- en cas d'exposition à la lumière dans la tubulure de perfusion en polyéthylène ou chlorure de polyvinyle : jusqu'à 1 heure à 25°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. Si l'utilisation n'est pas immédiate, les conditions et la durée de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur, et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de verre incolore de type I muni d'un bouchon en butyle élastomère gris ou en chlorobutyle élastomère noir scellé par un anneau en aluminium et un opercule. Chaque flacon contient soit 2 mL (50 mg de vinflunine), soit 4 mL (100 mg de vinflunine), soit 10 mL (250 mg de vinflunine) de solution à diluer pour perfusion.

Boîtes de 1 ou de 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions générales pour la préparation et l'administration.

Vinflunine est un médicament anticancéreux cytotoxique et, comme avec d'autres molécules potentiellement toxiques, la prudence est requise lors de la manipulation de Javlor. La procédure concernant la manipulation et l'élimination correctes des médicaments anticancéreux doit être appliquée. Toutes les procédures de transfert doivent respecter strictement des techniques aseptiques, de préférence en utilisant une hotte à flux laminaire vertical. Javlor solution pour perfusion doit être préparé et administré uniquement par un personnel formé de manière appropriée à la manipulation des agents cytotoxiques. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler Javlor. L'utilisation de gants, de lunettes de sécurité et de vêtements protecteurs est recommandée.

En cas de contact avec la peau, celle-ci devra être lavée immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec les muqueuses, celles-ci devront être abondamment rincées à l'eau.

Reconstitution de la solution à diluer pour perfusion

Le volume de Javlor (solution à diluer pour perfusion) correspondant à la dose de vinflunine calculée doit être mélangé dans une poche de 100 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%). Une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/mL (5%) peut également être utilisée. La solution diluée doit rester à l'abri de la lumière jusqu'à l'administration (voir rubrique 6.3).

Mode d'administration

Voie intraveineuse **UNIQUEMENT**.

Javlor est à usage unique.

Après reconstitution de Javlor, solution à diluer pour perfusion, la solution doit être administrée comme suit :

- Un abord veineux doit être mis en place pour une poche de 500 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%) sur une large veine, de préférence sur la partie supérieure de l'avant-bras ou en utilisant un cathéter veineux central. Les veines du dos de la main et celles proches des articulations doivent être évitées.

- La perfusion intraveineuse doit être débutée avec la moitié de la poche de 500 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%), c'est-à-dire 250 mL, à un débit libre afin de rincer la veine.
- Javlor solution pour perfusion doit être placé en dérivation sur le port d'injection latéral le plus proche de la poche de 500 mL afin de continuer à diluer Javlor pendant l'administration.
- Javlor solution pour perfusion doit être perfusé en 20 minutes.
- La perméabilité doit être évaluée fréquemment et les précautions pour éviter les extravasations doivent être maintenues pendant toute la durée de la perfusion.
- Après la fin de la perfusion, les 250 mL restants de la poche de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%) doivent être passés à un débit de 300 mL/h. Afin de rincer la veine, l'administration de Javlor solution pour perfusion doit toujours être suivie de l'administration d'un volume au moins égal de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%).

Elimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les médicaments cytotoxiques.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavar
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/550/001-012

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 Septembre 2009

Date du dernier renouvellement : 16 Mai 2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

(MM/AAAA)

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FARBIQUANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Javlor 25 mg/mL solution à diluer pour perfusion
Vinflunine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un mL de solution à diluer contient 25 mg de vinflunine (sous forme de ditartrate).

Un flacon de 2 mL contient 50 mg de vinflunine (sous forme de ditartrate).

Un flacon de 4 mL contient 100 mg de vinflunine (sous forme de ditartrate).

Un flacon de 10 mL contient 250 mg de vinflunine (sous forme de ditartrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon de 2 mL

10 flacons de 2 mL

1 flacon de 4 mL

10 flacons de 4 mL

1 flacon de 10 mL

10 flacons de 10 mL

50 mg/2 mL

100 mg/4 mL

250 mg/10 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse UNIQUEMENT, après dilution

Fatal si administré par d'autres voies.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Cytotoxique : Manipuler avec précautions

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

Lire la notice pour la péremption du produit dilué

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur



Conserver dans son conditionnement d'origine afin de le protéger de la lumière

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
France

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/09/550/001 (boîte de 1 flacon de 2 mL avec un bouchon gris)
EU/1/09/550/002 (boîte de 10 flacons de 2 mL avec un bouchon gris)
EU/1/09/550/003 (boîte de 1 flacon de 4 mL avec un bouchon gris)
EU/1/09/550/004 (boîte de 10 flacons de 4 mL avec un bouchon gris)
EU/1/09/550/005 (boîte de 1 flacon de 10 mL avec un bouchon gris)
EU/1/09/550/006 (boîte de 10 flacons de 10 mL avec un bouchon gris)
EU/1/09/550/007 (boîte de 1 flacon de 2 mL avec un bouchon noir)
EU/1/09/550/008 (boîte de 10 flacons de 2 mL avec un bouchon noir)
EU/1/09/550/009 (boîte de 1 flacon de 4 mL avec un bouchon noir)
EU/1/09/550/010 (boîte de 10 flacons de 4 mL avec un bouchon noir)
EU/1/09/550/011 (boîte de 1 flacon de 10 mL avec un bouchon noir)
EU/1/09/550/012 (boîte de 10 flacons de 10 mL avec un bouchon noir)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro}

SN: {numéro}

NN: {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Javlor 25 mg/mL concentré stérile
vinflunine
Utilisation IV UNIQUEMENT, après dilution

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voir notice

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

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

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Javlor 25 mg/mL, solution à diluer pour perfusion Vinflunine

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Javlor et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Javlor ?
3. Comment utiliser Javlor ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Javlor ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que JAVLOR et dans quel cas est-il utilisé ?

La substance active contenue dans Javlor est vinflunine, appartenant à un groupe de médicaments anticancéreux appelés vinca-alcaloïdes. Ces médicaments affectent la croissance des cellules cancéreuses en arrêtant la division cellulaire, ce qui aboutit à la mort des cellules (cytotoxicité).

Javlor est utilisé pour traiter le cancer avancé ou métastatique de la vessie et des voies urinaires lorsqu'un traitement préalable à base de platine a échoué.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Javlor ?

N'utilisez jamais Javlor :

- si vous êtes allergique à la substance active (vinflunine) ou à d'autres vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine, vindésine, vinorelbine),
- si vous avez eu (au cours des 2 dernières semaines) ou si vous avez actuellement une infection sévère,
- si vous allaitez,
- si le nombre de vos globules blancs et/ou plaquettes est trop faible.

Avertissements et précautions

Prévenez votre médecin :

- si vous avez des problèmes hépatiques, rénaux ou cardiaques,
- si vous ressentez des symptômes neurologiques tels que des maux de tête, une modification de l'état mental pouvant conduire à une confusion et coma, des convulsions, une vision trouble et une pression artérielle élevée car vous pourriez être amené à interrompre le traitement,
- si vous prenez d'autres médicaments mentionnés ci-dessous dans "Utilisation d'autres médicaments",
- si vous souffrez de constipation ou si vous êtes traité par des médicaments contre la douleur (opiacés) ou si vous avez un cancer de l'abdomen ou si vous avez eu une opération de chirurgie abdominale,
- si vous êtes un homme et que vous souhaitez avoir un enfant (voir ci-dessous "Grossesse, allaitement et fertilité").

Le nombre de vos cellules sanguines sera contrôlé régulièrement avant et pendant le traitement car un faible nombre de cellules sanguines est un effet indésirable très fréquent de Javlor.

La constipation est un effet indésirable très fréquent de Javlor. Des laxatifs pourront vous être prescrits afin de prévenir la constipation.

Enfants et adolescents

Javlor ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent.

Autres médicaments et Javlor

Informez votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, vous devez notamment prévenir votre médecin si vous prenez des médicaments contenant l'une des substances actives ci-après :

- kétoconazole ou itraconazole, utilisés pour traiter les infections fongiques,
- opioïdes, utilisés pour traiter la douleur,
- ritonavir, utilisé pour traiter l'infection par le VIH,
- doxorubicine et doxorubicine liposomale pégylée, utilisée pour traiter certains types de cancer,
- rifampicine, utilisée pour traiter la tuberculose ou la méningite,
- préparations à base de plantes contenant de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis), utilisées pour traiter la dépression mineure à modérée.

Javlor avec des aliments et boissons

Vous devez prévenir votre médecin si vous buvez du jus de pamplemousse car cela peut entraîner une augmentation de l'effet de Javlor.

Vous devez aussi boire de l'eau et avoir une alimentation riche en fibre.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes une femme ou un homme en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception appropriée au cours du traitement et pendant 3 mois après la dernière administration de Javlor.

Javlor ne doit pas vous être administré si vous êtes enceinte, à moins d'une nécessité absolue.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Javlor.

Si vous êtes un homme et que vous souhaitez avoir un enfant, demandez conseil à votre médecin. Vous pouvez demander des conseils sur la conservation de sperme avant le début du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Javlor peut entraîner des effets indésirables comme de la fatigue ou des étourdissements. Vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines si vous présentez des effets indésirables qui affectent votre capacité de concentration et de réaction.

3. Comment utiliser Javlor ?

Dose

La dose recommandée chez l'adulte est de 320 mg/m² de surface corporelle (celle-ci sera calculée par le médecin sur la base de votre poids et de votre taille). Le traitement sera répété toutes les 3 semaines.

Votre médecin adaptera la dose de départ de Javlor en fonction de votre âge et de votre condition physique et dans les situations spécifiques suivantes :

- si vous avez eu une radiothérapie antérieure du bassin,

- si vous souffrez de problèmes rénaux modérés ou sévères,
- si vous souffrez de problèmes hépatiques.

Pendant le traitement, votre médecin peut diminuer la dose de Javlor, retarder ou interrompre le traitement si vous présentez certains effets indésirables.

Mode d'administration

Javlor vous sera administré par un professionnel de santé qualifié sous forme d'une perfusion intraveineuse (goutte-à-goutte dans une veine) pendant 20 minutes. Javlor ne doit pas être administré par voie intrathécale (dans la colonne vertébrale).

Javlor est une solution à diluer pour perfusion qui doit être reconstituée avant administration.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables graves suivants au cours de votre traitement par Javlor :

- fièvre et / ou frissons qui peuvent être signes d'infection,
- douleur thoracique qui peut signifier une crise cardiaque,
- constipation résistant aux traitements laxatifs,
- maux de tête, changement de l'état mental pouvant conduire à une confusion et un coma, convulsions, vision trouble et pression artérielle élevée, qui peuvent être signes d'un désordre neurologique tel que le « Syndrome d'Encéphalopathie Réversible Postérieure » (voir rubrique 2 « avertissements et précautions »).

Les autres effets indésirables peuvent inclure :

Effets indésirables très fréquents (survenant chez plus de 1 personne sur 10)

- douleur abdominale, nausée, vomissement,
- constipation, diarrhée,
- inflammation de la muqueuse buccale,
- fatigue, douleur musculaire,
- perte du sens du toucher,
- perte de poids, diminution de l'appétit,
- chute de cheveux,
- réactions au site d'injection (douleurs, rougeurs, gonflements),
- fièvre,
- diminution du nombre de globules blancs, globules rouges et/ou plaquettes (mise en évidence par des tests sanguins),
- diminution du taux de sodium dans le sang (hyponatrémie).

Effets indésirables fréquents (survenant chez 1 à 10 personnes sur 100)

- frissons, transpiration excessive,
- allergie, déshydratation, maux de tête, éruption cutanée, démangeaisons,
- problème digestif, douleur au niveau de la bouche, de la langue, des dents, altération du goût,
- faiblesse musculaire, douleur au niveau de la mâchoire, douleur au niveau des extrémités, douleur dorsale, douleur articulaire, douleur musculaire, douleur osseuse, douleur au niveau de l'oreille,
- étourdissement, insomnie, perte transitoire de la conscience,
- difficulté dans les mouvements du corps,
- rythme cardiaque rapide, élévation de la pression artérielle, baisse de la pression artérielle,
- difficulté à respirer, toux, douleurs thoraciques,
- gonflement de vos bras, mains, pieds, chevilles, jambes ou d'autres parties de votre corps,
- inflammation des veines (phlébite).

Effets indésirables peu fréquents (survenant chez 1 à 10 personnes sur 1 000)

- trouble visuel,
- sécheresse cutanée, rougeurs cutanées,
- trouble de la contraction musculaire,
- douleurs au niveau de la gorge, affections des gencives,
- prise de poids,
- problèmes urinaires,
- bourdonnement des oreilles (acouphènes),
- augmentation des enzymes du foie (mise en évidence par des tests sanguins),
- «syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique », état provoquant de faibles taux de sodium dans le sang,
- douleur tumorale.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Javlor ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Il est peu probable qu'on vous demande de garder ce médicament chez vous.

Les conditions de stockage sont détaillées dans la section destinée aux professionnels de santé.

Flacon non ouvert

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine afin de le protéger de la lumière.

Solution diluée

La solution diluée doit être utilisée immédiatement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Javlor

- La substance active est vinflunine. Chaque mL de solution à diluer contient 25 mg de vinflunine (sous forme de ditartrate).
Un flacon de 2 mL contient 50 mg de vinflunine (sous forme de ditartrate).
Un flacon de 4 mL contient 100 mg de vinflunine (sous forme de ditartrate).
Un flacon de 10 mL contient 250 mg de vinflunine (sous forme de ditartrate).
- L'autre composant est : eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Javlor et contenu de l'emballage extérieur

Javlor est une solution limpide, incolore à jaune pâle. Elle est disponible sous forme de flacons en verre incolore munis d'un bouchon en caoutchouc contenant 2 mL, 4 mL ou 10 mL de solution à diluer. Chaque boîte contient 1 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

France

Fabricant

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du Béarn

F-64320 Idron

France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site de l'Agence Européenne des Médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

INSTRUCTIONS D'UTILISATION

Précautions générales pour la préparation et l'administration.

Vinflunine est un médicament anticancéreux cytotoxique et, comme avec d'autres molécules potentiellement toxiques, la prudence est requise lors de la manipulation de Javlor. La procédure concernant la manipulation et l'élimination correctes des médicaments anticancéreux doit être appliquée. Toutes les procédures de transfert doivent respecter strictement des techniques aseptiques, de préférence en utilisant une hotte à flux laminaire vertical. Javlor solution pour perfusion doit être préparé et administré uniquement par un personnel formé de manière appropriée à la manipulation des agents cytotoxiques. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler Javlor. L'utilisation de gants, de lunettes de sécurité et de vêtements protecteurs est recommandée.

En cas de contact avec la peau, celle-ci devra être lavée immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec les muqueuses, celles-ci devront être abondamment rincées à l'eau.

Reconstitution de la solution à diluer pour perfusion

Le volume de Javlor (solution à diluer pour perfusion) correspondant à la dose de vinflunine calculée doit être mélangé dans une poche de 100 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%). Une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/mL (5%) peut également être utilisée. La solution diluée doit rester à l'abri de la lumière jusqu'à l'administration.

Mode d'administration

Voie intraveineuse UNIQUEMENT.

Javlor est à usage unique.

Après reconstitution de Javlor, solution à diluer pour perfusion, la solution doit être administrée comme suit :

- Un abord veineux doit être mis en place pour une poche de 500 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%). Sur une large veine de préférence sur la partie supérieure de l'avant-bras ou en utilisant un cathéter veineux central. Les veines du dos de la main et celles proches des articulations doivent être évitées
- La perfusion intraveineuse doit être débutée avec la moitié de la poche de 500 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%), c'est-à-dire 250 mL, à un débit libre afin de rincer la veine.
- Javlor solution pour perfusion doit être placé en dérivation sur le port d'injection latéral le plus proche de la poche de 500 mL afin de continuer à diluer Javlor pendant l'administration.
- Javlor solution pour perfusion doit être perfusé en 20 minutes.
- La perméabilité doit être évaluée fréquemment et les précautions pour éviter les extravasations doivent être maintenues pendant toute la durée de la perfusion.
- Après la fin de la perfusion, les 250 mL restants de la poche de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%) doivent être passés à un débit de 300 mL/h. Afin de rincer la veine, l'administration de Javlor solution pour perfusion doit toujours être suivie de l'administration d'un volume au moins égal de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%) ou de glucose à 50 mg/mL (5%).

Elimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les médicaments cytotoxiques.

Conditions de conservation

Flacon non ouvert

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Solution diluée

La stabilité physico-chimique a été démontrée pour le médicament dilué dans les conditions suivantes :

- à l'abri de la lumière dans des poches de perfusion en polyéthylène ou chlorure de polyvinyle : jusqu'à 6 jours au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) ou jusqu'à 24 heures à 25°C
- en cas d'exposition à la lumière dans la tubulure de perfusion en polyéthylène ou chlorure de polyvinyle : jusqu'à 1 heure à 25°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après dilution. Si l'utilisation n'est pas immédiate, les conditions et la durée de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur, et ne devraient normalement pas excéder 24 heures entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.