

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Javlor 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un mL di concentrato contiene 25 mg di vinflunina (come bitartrato).

Un flaconcino da 2 mL contiene 50 mg di vinflunina (come bitartrato).

Un flaconcino da 4 mL contiene 100 mg di vinflunina (come bitartrato).

Un flaconcino da 10 mL contiene 250 mg di vinflunina (come bitartrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).

Soluzione limpida, da incolore a giallo pallido.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Javlor è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma a cellule transizionali del tratto uroteliale avanzato o metastatico dopo fallimento di un precedente regime contenente platino.

L'efficacia e la sicurezza di vinflunina non sono state studiate nei pazienti con performance status (PS)  $\geq 2$ .

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con vinflunina deve essere iniziato sotto la responsabilità di un medico qualificato nell'utilizzo della chemioterapia antitumorale ed è riservato ad unità specializzate nella somministrazione di chemioterapia citotossica.

Prima di ogni ciclo, deve essere effettuato un adeguato monitoraggio dell'emocromo per verificare il valore della conta assoluta dei neutrofili (ANC), le piastrine e l'emoglobina poiché neutropenia, trombocitopenia e anemia sono reazioni avverse frequenti di vinflunina.

#### Posologia

La dose raccomandata è 320 mg/m<sup>2</sup> di vinflunina mediante infusione endovenosa della durata di 20 minuti ogni 3 settimane.

In caso di performance status WHO/ECOG (PS) pari a 1 o di PS pari a 0 e precedente irradiazione pelvica, il trattamento deve essere iniziato a un dosaggio di 280 mg/m<sup>2</sup>. In assenza di qualsiasi tossicità ematologica durante il primo ciclo, che provochi un ritardo della terapia o una riduzione della dose, quest'ultima dovrà essere aumentata a 320 mg/m<sup>2</sup> ogni 3 settimane per i successivi cicli.

### Co-trattamenti raccomandati

Al fine di prevenire la stipsi, si raccomandano lassativi e misure dietetiche, comprendenti idratazione per via orale, dal giorno 1 al giorno 5 o 7 dopo ogni somministrazione di vinflunina (vedere paragrafo 4.4).

### Ritardo della somministrazione della dose o interruzione dovuti a tossicità

**Tabella 1: Ritardo della somministrazione della dose per cicli successivi dovuto a tossicità**

Tossicità	Giorno 1 della somministrazione del trattamento
Neutropenia (ANC < 1 000/mm <sup>3</sup> ) o Trombocitopenia (piastrine < 100 000/mm <sup>3</sup> )	- Ritardare fino al recupero (ANC ≥ 1 000/mm <sup>3</sup> e piastrine ≥ 100 000/mm <sup>3</sup> ) e regolare la dose se necessario (vedere tabella 2) - Interruzione se il recupero non è avvenuto entro 2 settimane
Tossicità d'organo: moderata, grave o potenzialmente letale	- Ritardare fino al recupero a tossicità lieve o assenza di tossicità, o allo stato basale iniziale e regolare la dose se necessario (vedere tabella 2) - Interruzione se il recupero non è avvenuto entro 2 settimane
Ischemia cardiaca in pazienti con precedente storia di infarto miocardico o angina pectoris	- Interruzione

### Aggiustamenti della dose dovuti a tossicità

**Tabella 2: Aggiustamenti della dose dovuti a tossicità**

Tossicità (NCI CTC v2.0)*	Aggiustamento della dose				
	Dose iniziale di Vinflunina 320 mg/m <sup>2</sup>			Dose iniziale di Vinflunina 280 mg/m <sup>2</sup>	
	Primo evento	2° evento consecutivo	3° evento consecutivo	Primo evento	2° evento consecutivo
Neutropenia di Grado 4 (ANC < 500/mm <sup>3</sup> ) > 7 giorni	280 mg/m <sup>2</sup>	250 mg/m <sup>2</sup>	Interruzione definitiva del trattamento	250 mg/m <sup>2</sup>	Interruzione definitiva del trattamento
Neutropenia Febbrile (ANC < 1 000/mm <sup>3</sup> e febbre ≥ 38,5 °C)					
Mucosite o stipsi di Grado 2 ≥ 5 giorni o di Grado ≥ 3 di qualsiasi durata <sup>1</sup>					
Qualsiasi altra tossicità di Grado ≥ 3 (grave o potenzialmente letale) (tranne vomito o nausea di Grado 3 <sup>2</sup> )					

\* Criteri Comuni di Tossicità Versione 2.0 del National Cancer Institute (NCI-CTC v 2.0)

<sup>1</sup> Stipsi di Grado 2 secondo NCI CTC è definita come necessitante di lassativi, di Grado 3 come stitichezza ostinata che richiede evacuazione manuale o clistere, di Grado 4 come un'ostruzione o come megacolon tossico. Mucosite di Grado 2 è definita come "moderata", di Grado 3 come "grave" e di Grado 4 come "potenzialmente letale".

<sup>2</sup> Nausea di Grado 3 secondo NCI CTC è definita come nessuna assunzione significativa, necessitante di fluidi per via endovenosa. Vomito di Grado 3 è definito come  $\geq 6$  episodi in 24 ore oltre il pretrattamento, o necessità di fluidi per via endovenosa.

### Popolazioni particolari

#### *Pazienti con compromissione epatica*

È stato completato uno studio di farmacocinetica e tollerabilità di Fase I in pazienti con funzionalità epatica alterata (vedere paragrafo 5.2). La farmacocinetica di vinflunina non era modificata in questi pazienti, tuttavia, in base a variazioni dei parametri biologici epatici a seguito della somministrazione di vinflunina (gamma glutamil transferasi (GGT), transaminasi, bilirubina) si raccomanda un aggiustamento della dose secondo quanto segue:

- Nessun aggiustamento della dose è necessario in pazienti:
  - con un tempo di protrombina  $>70\%$  NV (Valori Normali) e che presentano almeno uno dei seguenti criteri: [ULN (Limite superiore della normalità)  $<$ bilirubina  $\leq 1.5 \times \text{ULN}$  e/o  $1.5 \times \text{ULN}$   $<$ transaminasi  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$  e/o ULN  $<$ GGT  $\leq 5 \times \text{ULN}$ ]
  - con transaminasi  $\leq 2.5 \times \text{ULN}$  ( $< 5 \times \text{ULN}$  solo in caso di metastasi epatiche)
- La dose raccomandata di vinflunina è di  $250 \text{ mg/m}^2$  somministrata una volta ogni 3 settimane in pazienti con lieve compromissione epatica (Child-Pugh di grado A) o in pazienti con un tempo di protrombina  $\geq 60\%$  NV e  $1.5 \times \text{ULN}$   $<$ bilirubina  $\leq 3 \times \text{ULN}$  e che presentano almeno uno dei seguenti criteri: [transaminasi  $> \text{ULN}$  e/o GGT  $> 5 \times \text{ULN}$ ].
- La dose raccomandata di vinflunina è di  $200 \text{ mg/m}^2$  somministrata una volta ogni 3 settimane in pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh di grado B) o in pazienti con un tempo di protrombina  $\geq 50\%$  NV e bilirubina  $> 3 \times \text{ULN}$  e transaminasi  $> \text{ULN}$  e GGT  $> \text{ULN}$ .

Vinflunina non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh di grado C), o in pazienti con un tempo di protrombina  $< 50\%$  NV o con bilirubina  $> 5 \times \text{ULN}$  o con transaminasi isolate  $> 2.5 \times \text{ULN}$  ( $\geq 5 \times \text{ULN}$  solo in caso di metastasi epatiche) o con GGT  $> 15 \times \text{ULN}$ .

#### *Pazienti con compromissione renale*

In studi clinici sono stati inclusi e trattati alla dose raccomandata pazienti con clearance della creatinina ( $\text{CrCl}$ )  $> 60 \text{ mL/min}$ .

Nei pazienti con compromissione renale moderata ( $40 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ mL/min}$ ), la dose raccomandata è  $280 \text{ mg/m}^2$  una volta ogni 3 settimane.

Nei pazienti con compromissione renale grave ( $20 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ mL/min}$ ) la dose raccomandata è  $250 \text{ mg/m}^2$  una volta ogni 3 settimane (vedere paragrafo 5.2).

Per ulteriori cicli, in caso di tossicità, la dose deve essere aggiustata secondo la tabella 3 sottostante.

#### *Pazienti anziani ( $\geq 75$ anni)*

In pazienti di età inferiore a 75 anni non è richiesta alcuna modifica della dose correlata all'età (vedere paragrafo 5.2)

Le dosi raccomandate in pazienti di almeno 75 anni di età sono le seguenti:

- In pazienti di almeno 75 anni ma di età inferiore agli 80 anni, la dose di vinflunina da somministrare è di  $280 \text{ mg/m}^2$  ogni 3 settimane
- In pazienti di 80 anni e di età superiore, la dose di vinflunina da somministrare è di  $250 \text{ mg/m}^2$  ogni 3 settimane.

Per ulteriori cicli, in caso di tossicità, la dose deve essere aggiustata secondo la tabella 3 sottostante:

**Tabella 3: Aggiustamenti della dose dovuti a tossicità in pazienti con compromissione renale o in pazienti anziani**

Tossicità (NCI CTC v 2.0)*	Aggiustamento della dose			
	Dose iniziale di Vinflunina 280 mg/m <sup>2</sup>		Dose iniziale di Vinflunina 250 mg/m <sup>2</sup>	
	Primo evento	2° evento consecutivo	Primo evento	2° evento consecutivo
Neutropenia di Grado 4 (ANC < 500/mm <sup>3</sup> ) > 7 giorni	250 mg/m <sup>2</sup>	Interruzione definitiva del trattamento	225 mg/m <sup>2</sup>	Interruzione definitiva del trattamento
Neutropenia Febbrile (ANC < 1 000/mm <sup>3</sup> e febbre ≥ 38,5 °C)				
Mucosite o stipsi di Grado 2 ≥ 5 giorni o di Grado ≥ 3 di qualsiasi durata <sup>1</sup>				
Qualsiasi altra tossicità di Grado ≥ 3 (grave o potenzialmente letale) (Tranne vomito o nausea di Grado 3 <sup>2</sup> )				

\* Criteri Comuni di Tossicità Versione 2.0 del National Cancer Institute (NCI-CTC v 2.0)

<sup>1</sup> Stipsi di Grado 2 secondo NCI CTC è definita come come necessitante di lassativi, di Grado 3 come stitichezza ostinata che richiede evacuazione manuale o clistere, di Grado 4 come un'ostruzione o come megacolon tossico. Mucosite di Grado 2 è definita come "moderata", di Grado 3 come "grave" e di Grado 4 come "potenzialmente letale".

<sup>2</sup> Nausea di Grado 3 secondo NCI CTC è definita come nessuna assunzione significativa, necessitante di fluidi per via endovenosa. Vomito di Grado 3 è definito come ≥ 6 episodi in 24 ore oltre il pretrattamento, o necessità di fluidi per via endovenosa.

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Javlor nella popolazione pediatrica.

#### Modo di somministrazione

*Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.*

Javlor deve essere diluito prima della somministrazione. Javlor è esclusivamente monouso.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione vedere paragrafo 6.6.

Javlor DEVE essere somministrato ESCLUSIVAMENTE per via endovenosa. Javlor deve essere somministrato mediante infusione endovenosa di 20 minuti e NON con rapido bolo endovenoso.

Per la somministrazione di vinflunina è possibile utilizzare accessi periferici oppure un catetere venoso centrale. Quando viene infusa attraverso una vena periferica, vinflunina può provocare irritazione venosa (vedere paragrafo 4.4). In caso di vene piccole o sclerotizzate, di linfoedema o di venipuntura recente della stessa vena è preferibile utilizzare un catetere centrale. Al fine di evitare stravasi è importante assicurarsi che l'ago sia introdotto correttamente prima di iniziare l'infusione.

Per lavare la vena, la somministrazione di Javlor diluito dovrebbe essere sempre seguita da almeno un uguale volume di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) soluzione per infusione o di glucosio 50 mg/mL (5%) soluzione per infusione.

Per istruzioni dettagliate sulla somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad altri alcaloidi della vinca.

Grave infezione recente (nelle ultime 2 settimane) o in corso.

Conta assoluta dei neutrofili (ANC) al basale  $<1\,500/\text{mm}^3$  per la prima somministrazione, ANC al basale  $<1\,000/\text{mm}^3$  per le successive somministrazioni (vedere paragrafo 4.4).

Piastrine  $<100\,000/\text{mm}^3$  (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Tossicità ematologica

Neutropenia, leucopenia, anemia e trombocitopenia sono reazioni avverse frequenti di vinflunina. È necessario condurre un adeguato monitoraggio della conta ematica completa per verificare i valori della conta assoluta dei neutrofili (ANC), delle piastrine e dell'emoglobina prima di ogni infusione di vinflunina (vedere paragrafo 4.3).

L'inizio del trattamento con vinflunina è controindicato in soggetti con ANC al basale  $<1\,500/\text{mm}^3$  o piastrine  $<100\,000/\text{mm}^3$ . Per somministrazioni successive, vinflunina è controindicata in soggetti con ANC al basale  $<1\,000/\text{mm}^3$  o piastrine  $<100\,000/\text{mm}^3$ . La dose raccomandata deve essere ridotta in pazienti con tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.2).

#### Disturbi gastrointestinali

Stipsi di Grado  $\geq 3$  si è verificata nel 15,3% dei pazienti trattati. Stipsi di Grado 3 secondo NCI CTC è definita come costipazione che richiede evacuazione manuale o clistere, di Grado 4 come un'ostruzione o come megacolon tossico. La stipsi è reversibile e può essere prevenuta da particolari misure dietetiche quali l'idratazione per via orale e l'assunzione di fibre, e dalla somministrazione di lassativi stimolanti o ammorbidenti fecali dal giorno 1 al giorno 5 o 7 del ciclo di trattamento. I pazienti ad alto rischio di stipsi (trattamento concomitante con oppiacei, carcinoma peritoneale, masse addominali, precedente chirurgia addominale maggiore) devono essere trattati con lassativi osmotici dal giorno 1 al giorno 7, somministrato una volta al giorno la mattina prima della colazione. In caso di stipsi di Grado 2, definita come necessitante di lassativi, di durata uguale o superiore a 5 giorni o di Grado  $\geq 3$  di qualsiasi durata, la dose di vinflunina deve essere aggiustata (vedere paragrafo 4.2).

In caso di qualsiasi tossicità gastrointestinale di Grado  $\geq 3$  (ad eccezione di vomito o nausea) o di mucosite (di Grado 2 per 5 o più giorni o di Grado  $\geq 3$  di qualsiasi durata) è necessario aggiustare la dose. Il Grado 2 è definito come "moderato", il Grado 3 come "grave" e il Grado 4 come "potenzialmente letale" (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2).

#### Patologie cardiache

Dopo la somministrazione di vinflunina si è osservato qualche prolungamento dell'intervallo QT. Questo effetto può portare ad un aumento del rischio di aritmia ventricolare benché non sia stata osservata con vinflunina nessuna aritmia ventricolare. Nonostante ciò, occorre usare vinflunina con cautela in pazienti con aumento del rischio pro-aritmico (es. insufficienza cardiaca congestizia, anamnesi nota di prolungamento dell'intervallo QT, ipokaliemia) (vedere paragrafo 4.8). L'uso concomitante di due o più sostanze che prolungano l'intervallo QT/QTc non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda una particolare attenzione quando vinflunina è somministrata a pazienti con precedente anamnesi di infarto miocardico/ischemia miocardica o angina pectoris (vedere paragrafo 4.8). Gli eventi di ischemia cardiaca possono verificarsi specialmente nei soggetti con patologia cardiaca latente. Pertanto, i pazienti che ricevono Javlor devono essere monitorati attentamente dal personale medico per il controllo di eventi cardiaci. Si deve prestare particolare cautela nei pazienti con un'anamnesi positiva per malattie cardiache e si deve valutare attentamente e regolarmente il rapporto rischio/beneficio. La sospensione del trattamento con vinflunina deve essere presa in considerazione nei pazienti che sviluppano ischemia cardiaca.

### Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

Casi di PRES sono stati osservati dopo la somministrazione di vinflunina. I tipici sintomi clinici, con vari gradi, sono: neurologici (cefalea, confusione, crisi epilettica, disturbi visivi), sistemici (ipertensione), e gastrointestinali (nausea, vomito).

I segni radiologici sono anomalie della sostanza bianca nelle regioni posteriori del cervello. La pressione arteriosa deve essere controllata in pazienti che sviluppano sintomi di PRES. Per confermare la diagnosi, sono raccomandati degli esami radiologici del cervello.

I segni clinici e radiologici generalmente si risolvono rapidamente senza sequele dopo l'interruzione del trattamento.

L'interruzione di vinflunina deve essere presa in considerazione nei pazienti che sviluppano i segni neurologici di PRES (vedere paragrafo 4.8).

### Iponatriemia

Iponatriemia grave, compresi casi dovuti a Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH), sono stati osservati con l'uso di vinflunina (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di sodio sierico durante il trattamento con vinflunina.

### Compromissione epatica

La dose raccomandata deve essere ridotta nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

### Compromissione renale

La dose raccomandata deve essere ridotta nei pazienti con compromissione renale moderata o grave (vedere paragrafo 4.2).

### Pazienti anziani ( $\geq 75$ anni di età)

La dose raccomandata deve essere ridotta in pazienti di 75 anni di età e oltre (vedere paragrafo 4.2).

### Interazioni

L'uso concomitante di vinflunina con potenti inibitori o potenti induttori del CYP3A4 deve essere evitato (vedere paragrafo 4.5).

### Somministrazione

La somministrazione intratecale di Javlor può essere letale.

Quando viene infusa attraverso una vena periferica, vinflunina può indurre irritazione venosa di Grado 1 (22% dei pazienti, 14,1% dei cicli), di Grado 2 (11% dei pazienti, 6,8% dei cicli) o di Grado 3 (0,8% dei pazienti, 0,2% dei cicli). Tutti i casi si sono risolti rapidamente senza necessità di interrompere il trattamento. È necessario seguire le istruzioni per la somministrazione riportate nel paragrafo 6.6.

### Contraccezione

Uomini e donne in età fertile devono utilizzare un metodo di contraccezione efficace durante il trattamento e rispettivamente fino a 4 e 7 mesi dopo l'ultima somministrazione di vinflunina (vedere paragrafo 4.6).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che vinflunina non ha avuto né effetti induttivi sull'attività del CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4 né effetti inibitori su CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che vinflunina, come altri alcaloidi della vinca, è un substrato della Pgp (P-glicoproteina) ma con una più bassa affinità. È quindi poco probabile che ci siano rischi di interazioni clinicamente significative.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche nei pazienti quando vinflunina è stata somministrata con cisplatino, carboplatino, capecitabina, o gemcitabina.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche nei pazienti quando vinflunina è stata somministrata con doxorubicina. Tuttavia, questa combinazione era associata ad un rischio particolarmente elevato di tossicità ematologica.

Uno studio di fase I per valutare l'effetto del trattamento con ketoconazolo (un potente inibitore del CYP3A4) sulla farmacocinetica di vinflunina ha indicato che una somministrazione concomitante di ketoconazolo (400 mg per via orale una volta al giorno per 8 giorni) determinava un aumento nell'esposizione ematica a vinflunina e al suo metabolita 4Odeacetil-vinflunina (DVFL) rispettivamente del 30% e del 50%.

Pertanto, l'utilizzo concomitante di vinflunina e potenti inibitori del CYP3A4 (quali il ritonavir, il ketoconazolo, l'itraconazolo e il succo di pompelmo) o induttori (quali la rifampicina e l'*Hypericum perforatum* (erba di San Giovanni)) deve essere evitato, dal momento che questi possono aumentare o diminuire le concentrazioni di vinflunina e di DVFL (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

L'uso concomitante di vinflunina con altri medicinali che prolungano l'intervallo QT/QTc deve essere evitato (vedere paragrafo 4.4).

È stata osservata un'interazione farmacocinetica tra vinflunina e doxorubicina pegilata/liposomiale che ha prodotto un apparente aumento dal 15 al 30% nell'esposizione a vinflunina e un'apparente diminuzione da 2 a 3 volte dell'AUC di doxorubicina, mentre per quanto riguarda il doxorubicinolo le concentrazioni del metabolita non sono state modificate. Secondo uno studio *in vitro*, tali cambiamenti potrebbero essere correlati all'adsorbimento di vinflunina sui liposomi e ad una modificata distribuzione ematica di entrambi i composti. Pertanto, si deve prestare cautela in caso di utilizzo di questo tipo di associazione.

Una possibile interazione con paclitaxel e docetaxel (substrati del CYP3) è stata suggerita da uno studio *in vitro* (leggera inibizione del metabolismo di vinflunina). Non sono ancora stati condotti specifici studi clinici con vinflunina in associazione a questi composti.

L'utilizzo concomitante di oppioidi potrebbe aumentare il rischio di stipsi.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Contracezione negli uomini e nelle donne

A causa del potenziale genotossico della vinflunina (vedere paragrafo 5.3), sia i pazienti di sesso maschile che quelli di sesso femminile devono adottare adeguate ed efficaci misure contraccettive durante il trattamento e fino a 4 mesi dopo l'interruzione della terapia per gli uomini e fino a 7 mesi dopo l'interruzione della terapia per le donne.

##### Gravidanza

Non vi sono dati disponibili sull'utilizzo di vinflunina in donne in stato di gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato embriotossicità e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Sulla base dei risultati degli studi sugli animali e dell'azione farmacologica del medicinale, esiste un potenziale rischio di anomalie embrionali e fetali.

Vinflunina, pertanto, non deve essere utilizzata durante la gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario. Se la gravidanza sopraggiunge durante il trattamento, la paziente deve essere informata del rischio per il nascituro e tenuta sotto stretta osservazione. Si deve considerare la possibilità di una consulenza genetica. Quest'ultima è raccomandata anche per pazienti che desiderano avere figli dopo la terapia.

##### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e fino a 7 mesi dopo il trattamento.



### Allattamento

Non è noto se vinflunina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. A causa dei possibili effetti altamente dannosi sui neonati, l'allattamento con latte materno è controindicato durante il trattamento con vinflunina (vedere paragrafo 4.3).

### Fertilità

Devono essere chiesti consigli sulla conservazione dello sperma prima del trattamento a causa della possibilità di infertilità irreversibile conseguente a terapia con vinflunina.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati condotti studi sugli effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari. Tuttavia, con Jaylor sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati: affaticamento, capogiri, vertigini, disturbi visivi e sincope (vedere paragrafo 4.8).

Si deve consigliare ai pazienti di non guidare veicoli o usare macchinari senza aver prima consultato il medico.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### *Riassunto del profilo di sicurezza*

Le reazioni avverse più frequenti correlate al trattamento riportate in due studi clinici di fase II e in uno di fase III in pazienti affetti da carcinoma a cellule transizionali dell'urotelio (450 pazienti trattati con vinflunina) sono stati disturbi ematologici, principalmente neutropenia ed anemia; disturbi gastrointestinali, in particolare stitichezza, anoressia, nausea, stomatite/mucosite, vomito, dolori addominali e diarrea, e disturbi generali come astenia/stanchezza.

#### *Tabella delle reazioni avverse*

Le reazioni avverse sono elencate nella tabella sottostante in base alla Classificazione per Sistemi e Organi, alla frequenza ed al grado di gravità (NCI CTC versione 2.0). La frequenza delle reazioni avverse è definita utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ); molto rara ( $< 1/10\,000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 4 Reazioni avverse osservate in pazienti con carcinoma a cellule transizionali dell'urotelio trattati con vinflunina**

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza	Reazioni avverse	Peggior Grado NCI per paziente (%)	
			Tutti i gradi	Grado 3-4
Infezioni e infestazioni	Comune	Infezione neutropenica	2,4	2,4
		Infezioni (virali, batteriche, fungine)	7,6	3,6
	Non comune	Sepsi neutropenica	0,2	0,2
Tumori benigni, maligni e non specificati	Non comune	Dolore tumorale	0,2	0,2
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Neutropenia	79,6	54,6
		Leucopenia	84,5	45,2
		Anemia	92,8	17,3
		Trombocitopenia	53,5	4,9
	Comune	Neutropenia febbrile	6,7	6,7

<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Comune	Ipersensibilità	1,3	0,2
<b>Patologie endocrine</b>	Non comune	Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH) <sup>a</sup>	0,4 <sup>b</sup>	0,4 <sup>b</sup>
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Molto comune	Iponatriemia	39,8	11,7
		Appetito ridotto	34,2	2,7
	Comune	Disidratazione	4,4	2,0
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Comune	Insonnia	5,1	0,2
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Molto comune	Neuropatia sensoriale periferica	11,3	0,9
	Comune	Sincope	1,1	1,1
		Cefalea	6,2	0,7
		Capogiro	5,3	0,4
		Nevralgia	4,4	0,4
		Disgeusia	3,3	0
		Neuropatia	1,3	0
	Non comune	Neuropatia motoria periferica	0,4	0
	Rara	Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile <sup>a</sup>	0,03 <sup>b</sup>	0,03 <sup>b</sup>
<b>Patologie dell'occhio</b>	Non comune	Disturbi visivi	0,4	0
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Comune	Dolore all'orecchio	1,1	0
	Non comune	Vertigine	0,9	0,4
		Tinnito	0,9	0
<b>Patologie cardiache</b>	Comune	Tachicardia	1,8	0,2
	Non comune	Ischemia miocardica	0,7	0,7
		Infarto miocardico	0,2	0,2
<b>Patologie vascolari</b>	Comune	Ipertensione	3,1	1,6
		Trombosi venosa <sup>c</sup>	3,6	0,4
		Flebite	2,4	0
		Ipotensione	1,1	0,2
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Comune	Dispnea	4,2	0,4
		Tosse	2,2	0
	Non comune	Sindrome da distress respiratorio acuto	0,2	0,2
		Dolore faringo-laringeo	0,9	0
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Molto comune	Stitichezza	54,9	15,1
		Dolore addominale	21,6	4,7
		Vomito	27,3	2,9
		Nausea	40,9	2,9
		Stomatite	27,1	2,7
		Diarrea	12,9	0,9
	Comune	Ileo	2,7	2,2

		Disfagia	2,0	0,4
		Disturbi alla bocca	4,0	0,2
		Dispepsia	5,1	0,2
	Non comune	Odinofagia	0,4	0,2
		Disturbi gastrici	0,8	0
		Esofagite	0,4	0,2
		Disturbi gengivali	0,7	0
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Molto comune	Alopecia	28,9	NA
	Comune	Eruzione cutanea	1,8	0
		Orticaria	1,1	0
		Prurito	1,1	0
		Iperidrosi	1,1	0
	Non comune	Secchezza cutanea	0,9	0
		Eritema	0,4	0
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Molto comune	Mialgia	16,7	3,1
	Comune	Debolezza muscolare	1,8	0,7
		Artralgia	7,1	0,4
		Dolore dorsale	4,9	0,4
		Dolore alla mandibola/mascella	5,6	0
		Dolore a un arto	2,4	0
		Dolore osseo	2,9	0
		Dolore muscolo-scheletrico	2,7	0,2
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Non comune	Insufficienza renale	0,2	0,2
<b>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Molto comune	Astenia/Stanchezza	55,3	15,8
		Reazione nel sito di iniezione	26,4	0,4
		Piressia	11,7	0,4
	Comune	Dolore toracico	4,7	0,9
		Brividi	2,2	0,2
		Dolore	3,1	0,2
		Edema	1,1	0
	Non comune	Stravaso	0,7	0
<b>Esami diagnostici</b>	Molto comune	Peso diminuito	24,0	0,4
	Non comune	Transaminasi aumentate	0,4	0
		Peso aumentato	0,2	0

<sup>a</sup>reazioni avverse riportate dall'esperienza post-marketing.

<sup>b</sup>frequenza calcolata sulla base degli studi clinici non-TCCU

<sup>c</sup> include: flebite (2,4%), trombosi venosa profonda (0,4%), flebite superficiale (0,2%), tromboflebite (0,2%) e tromboflebite superficiale (0,2%).

#### Reazioni avverse in tutte le indicazioni

Le reazioni avverse verificatesi in pazienti affetti da carcinoma a cellule transizionali dell'urotelio e le reazioni avverse potenzialmente gravi verificatesi in pazienti con patologia diversa da questa indicazione o le reazioni avverse che sono un effetto di classe degli alcaloidi della vinca, sono elencate di seguito:

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Neutropenia di Grado 3/4 è stata osservata nel 43,8% dei pazienti. Grave anemia e trombocitopenia sono risultate meno comuni (rispettivamente 8,8 e 3,1%). Neutropenia febbrile definita come  $ANC < 1\,000/mm^3$  e febbre  $\geq 38,5\,^{\circ}C$  di origine sconosciuta senza infezione documentata clinicamente-microbiologicamente (NCI CTC versione 2.0) è stata osservata nel 5,2% dei pazienti. Infezione con neutropenia di Grado 3/4 è stata osservata nel 2,8% dei pazienti.

Complessivamente 8 pazienti (0,6% delle persone sottoposte a trattamento) sono deceduti a causa di infezione sorta come complicanza della neutropenia.

#### *Patologie gastrointestinali*

La stitichezza è un effetto di classe degli alcaloidi della vinca: l'11,8% dei pazienti hanno manifestato una grave stitichezza durante il trattamento con vinflunina. L'ileo di Grado 3/4 riferito nel 1,9% dei pazienti è stato reversibile a seguito di cure mediche. La stitichezza viene gestita con cure mediche (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie del sistema nervoso*

La neuropatia sensoriale periferica è un effetto di classe degli alcaloidi della vinca. Nello 0,6% dei pazienti è stato di grado 3. Tutti questi eventi si sono risolti nel corso dello studio.

Sono stati riportati rari casi di Sindrome da Encefalopatia Posteriore Reversibile (vedere paragrafo 4.4).

#### *Patologie cardiovascolari*

Eventi cardiaci sono un noto effetto di classe degli alcaloidi della vinca. L'infarto miocardico o l'ischemia miocardica si sono verificati nello 0,5% dei pazienti e la maggior parte di essi aveva una patologia cardiovascolare o dei fattori di rischio preesistenti. Un paziente è morto in seguito a infarto miocardico e un altro in seguito ad arresto cardiopolmonare.

Dopo la somministrazione di vinflunina è stato osservato qualche prolungamento dell'intervallo QT.

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Casi di dispnea si sono verificati nel 3,2% dei pazienti, ma raramente gravi (Grado 3/4: 1,2%).

È stato riportato broncospasmo in un paziente trattato con vinflunina per un tumore diverso dall'indicazione.

#### *Segnalazione delle reazioni avverse sospette*

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

L'effetto tossico principale dovuto ad un sovradosaggio di vinflunina è la soppressione del midollo osseo, con conseguente rischio di grave infezione.

Non esiste un antidoto noto per il sovradosaggio di vinflunina. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere ricoverato in una Unità specializzata e le sue funzioni vitali devono essere monitorate costantemente. È necessario adottare altre misure appropriate, quali trasfusioni di sangue, somministrazione di antibiotici e fattori di crescita.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antineoplastici, alcaloidi della vinca e analoghi, codice ATC: L01CA05.

### Meccanismo d'azione

Vinflunina si lega alla tubulina sugli stessi siti di ancoraggio degli alcaloidi della vinca, o vicino a questi, inibendo la sua polimerizzazione in microtubuli e questo determina la soppressione del fenomeno di crescita e disassemblaggio simultaneo dei microtubuli, l'interruzione della dinamica dei microtubuli, l'arresto della mitosi ed apoptosi. Vinflunina *in vivo* mostra significativa attività antitumorale contro un ampio spettro di xenotrapianti umani in topi, sia in termini di prolungamento della sopravvivenza sia di inibizione della crescita tumorale.

### Efficacia e sicurezza clinica

Uno studio di fase III e due studi di fase II supportano l'utilizzo di Javlor per il trattamento del carcinoma a cellule transizionali avanzato o metastatico dell'urotelio come terapia di seconda linea dopo fallimento di un precedente regime contenente platino.

Nei due studi clinici multicentrici, di fase II, in aperto e a singolo braccio, sono stati sottoposti a trattamento con vinflunina complessivamente 202 pazienti.

Nello studio clinico controllato di fase III multicentrico, in aperto, 253 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con vinflunina + BSC (*Best Supportive Care*, miglior terapia di supporto) e 117 pazienti al braccio BSC. La sopravvivenza globale mediana è stata di 6,9 mesi (vinflunina + BSC) verso 4,6 mesi (BSC) ma la differenza non ha raggiunto la significatività statistica; hazard ratio 0,88 (95% IC 0,69, 1,12). Tuttavia, un effetto statisticamente significativo è stato osservato sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS Progression Free Survival). La PFS mediana è stata di 3,0 mesi (vinflunina + BSC) verso 1,5 mesi (BSC) ( $p=0,0012$ ).

Inoltre, una analisi multivariata pre-specificata effettuata sulla popolazione ITT ha dimostrato che il trattamento con vinflunina ha avuto un effetto statisticamente significativo ( $p=0,036$ ) sulla sopravvivenza globale quando i fattori prognostici (PS (Performance Status), coinvolgimento viscerale, fosfatasi alcalina, emoglobina, irradiazione pelvica) venivano presi in considerazione; hazard ratio 0,77 (95% IC 0,61, 0,98). Una differenza statisticamente significativa sulla sopravvivenza globale ( $p=0,040$ ) è stata inoltre osservata nella popolazione eleggibile (che ha escluso 13 pazienti con violazioni clinicamente significative del protocollo al basale che non erano eleggibili per il trattamento); hazard ratio 0,78 (95% IC 0,61, 0,99). Questa viene considerata la popolazione più pertinente per l'analisi dell'efficacia, poiché è quella che riflette più da vicino la popolazione destinata al trattamento.

L'efficacia è stata dimostrata nei pazienti pretrattati o non pretrattati con cisplatino.

Nella popolazione eleggibile, l'analisi dei sottogruppi in relazione al precedente utilizzo di cisplatino verso BSC sulla sopravvivenza globale (OS) ha dimostrato un HR (95% IC) = 0,64 [(0,40 – 1,03);  $p=0,0821$ ] in assenza di precedente cisplatino e un HR (95% IC) = 0,80 [(0,60 – 1,06);  $p=0,1263$ ] in presenza di precedente cisplatino. Quando aggiustate tenendo in considerazione i fattori prognostici, le analisi di sopravvivenza globale nei sottogruppi di pazienti senza o con precedente trattamento con cisplatino hanno dimostrato un HR (95% IC) = 0,53 [(0,32 – 0,88);  $p=0,0143$ ] e un HR (95% IC) = 0,70 [(0,53 – 0,94);  $p=0,0174$ ], rispettivamente.

Per la sopravvivenza libera da progressione (PFS), nelle analisi di sottogruppo in relazione al precedente utilizzo di cisplatino verso BSC, i risultati sono stati: HR (95% IC) = 0,55 [(0,34 – 0,89);  $p=0,0129$ ] in assenza di precedente cisplatino e un HR (95% IC) = 0,64 [(0,48 – 0,85);  $p=0,0040$ ] in presenza di precedente cisplatino. Quando effettuate tenendo in considerazione i fattori prognostici, le analisi sulla PFS nei sottogruppi di pazienti senza o con precedente trattamento con cisplatino hanno dimostrato un HR (95% IC) = 0,51 [(0,31 – 0,86);  $p=0,0111$ ] e un HR (95% IC) = 0,63 [(0,48 – 0,84);  $p=0,0016$ ], rispettivamente.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Javlor in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del carcinoma dell'uretere e della vescica e per il trattamento del carcinoma mammario (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di vinflunina è lineare nell'intervallo delle dosi somministrate (da 30 mg/m<sup>2</sup> a 400 mg/m<sup>2</sup>) in pazienti con tumore.

L'esposizione ematica a vinflunina (AUC) correla significativamente con la gravità della leucopenia, della neutropenia e dell'affaticamento.

### Distribuzione

Vinflunina si lega moderatamente alle proteine plasmatiche umane ( $67,2 \pm 1,1\%$ ) con un rapporto di concentrazione tra plasma e sangue intero pari a  $0,80 \pm 0,12$ . Il legame delle proteine coinvolge soprattutto le lipoproteine ad alta densità e la albumina sierica, ed è non saturabile nell'intervallo di concentrazioni di vinflunina osservate nei pazienti. Il legame all'alpha-1 glicoproteina acida e alle piastrine è trascurabile ( $<5\%$ ).

Il volume terminale di distribuzione è ampio,  $2422 \pm 676$  litri (circa 35 l/kg) e suggerisce un'ampia distribuzione all'interno dei tessuti.

### Biotrasformazione

Tutti i metaboliti identificati sono prodotti dal citocromo isoenzima CYP3A4, tranne il 4-O-deacetilvinflunina (DVFL), l'unico metabolita attivo ed il principale metabolita nel sangue che viene prodotto da esterasi multiple.

### Eliminazione

Vinflunina viene eliminata in seguito a un decadimento multi-esponenziale della concentrazione, con un'emivita terminale ( $t_{1/2}$ ) vicina alle 40 ore. Il DVFL si forma lentamente e viene eliminata più lentamente di vinflunina ( $t_{1/2}$  di circa 120 ore).

L'escrezione di vinflunina e dei suoi metaboliti avviene attraverso le feci (2/3) e l'urina (1/3).

In un'analisi farmacocinetica di popolazione su 372 pazienti (656 profili farmacocinetici), la clearance ematica totale è stata di 40 l/h con una bassa variabilità inter ed intra-individuo (rispettivamente 25% e 8%, espressa come coefficiente di variazione).

### Farmacocinetica in popolazioni particolari

#### *Compromissione epatica*

Non è stata osservata alcuna modifica della farmacocinetica di vinflunina e del DVFL nei 25 pazienti che presentavano vari gradi di compromissione epatica, rispetto ai pazienti con normale funzionalità epatica. Ciò è stato ulteriormente confermato dall'analisi farmacocinetica di popolazione (assenza di correlazione tra la clearance di vinflunina e i marcatori biologici della compromissione epatica). Tuttavia, si raccomanda un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione renale*

È stato eseguito uno studio di farmacocinetica di fase I in 2 gruppi di pazienti con compromissione renale classificati in base ai valori di clearance della creatinina (CrCl) calcolati: gruppo 1 (n=13 pazienti) con compromissione moderata ( $40 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ mL/min}$ ) e gruppo 2 (n=20 pazienti) con compromissione grave ( $20 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} < 40 \text{ mL/min}$ ). I risultati farmacocinetici di questo studio hanno evidenziato una riduzione della clearance di vinflunina quando la CrCl è diminuita. Ciò è ulteriormente confermato dall'analisi farmacocinetica di popolazione (56 pazienti con  $20 \text{ mL/min} \leq \text{CrCl} \leq 60 \text{ mL/min}$ ), che evidenzia che la clearance di vinflunina è influenzata dal valore della clearance della creatinina (formula di Cockcroft e Gault). Si raccomanda un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale moderata o grave (vedere paragrafo 4.2).

#### *Pazienti anziani ( $\geq 75$ anni)*

Uno studio di farmacocinetica di fase I con vinflunina è stato condotto su pazienti anziani (n=46). Le dosi di vinflunina erano aggiustate secondo 3 gruppi di età, come descritto sotto:

Età (anni)	Numero di pazienti	Vinflunina (mg/m <sup>2</sup> )
[ 70 – 75]	17	320
[ 75 – 80]	15	280
$\geq 80$	14	250

La clearance di vinflunina era significativamente ridotta in pazienti di età  $\geq 80$  anni, rispetto a un gruppo di controllo di pazienti più giovani  $< 70$  anni. La farmacocinetica di vinflunina non era modificata in pazienti  $70 \leq \text{età} < 75$  anni e  $75 \leq \text{età} < 80$  anni.

In base ai dati sia di farmacocinetica che di sicurezza, si raccomanda una riduzione della dose nei gruppi più anziani:  $75 \leq \text{età} < 80$  anni ed età  $\geq 80$  anni.

Nei cicli successivi la dose deve essere aggiustata in caso di tossicità (vedere paragrafo 4.2)

#### *Altro*

Secondo l'analisi farmacocinetica di popolazione, né il genere né il performance status (punteggio ECOG) hanno un impatto sulla clearance di vinflunina, che è direttamente proporzionale alla superficie corporea.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di distribuzione tramite tecniche di imaging dopo somministrazione di vinflunina radioattiva nel ratto hanno mostrato che i livelli di composto nei polmoni, nei reni, nel fegato, nelle ghiandole salivari ed endocrine, e nel tratto gastrointestinale divenivano rapidamente più elevati di quelli nel sangue.

I dati preclinici hanno rivelato una neutropenia da moderata a grave e una leggera anemia, in tutte le specie testate, con una tossicità epatica nei cani e nei ratti (caratterizzata da aumenti dose-dipendenti delle transaminasi del fegato e necrosi epatica/alterazioni epatocellulari a dosaggi elevati). Questi effetti tossici erano correlati alla dose e interamente o parzialmente reversibili dopo un periodo di recupero di 1 mese. Vinflunina non ha indotto neuropatia periferica negli animali.

Vinflunina si è dimostrata clastogenica (induce rottura dei cromosomi) nel test del micronucleo *in vivo* nel ratto, nonché mutagenica e clastogenica in un saggio su un linfoma murino (senza attivazione metabolica).

Il potenziale carcinogenico di vinflunina non è stato studiato.

Negli studi sulla riproduzione, vinflunina è risultata essere embriotale e teratogena nei conigli e teratogena nei ratti.

Durante lo studio sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti, vinflunina ha indotto malformazioni dell'utero e della vagina in 2 femmine e ha avuto effetti negativi sull'accoppiamento e/o sull'impianto degli ovuli ed ha significativamente ridotto il numero di prodotti del concepimento.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acqua per preparazioni iniettabili.

## 6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

## 6.3 Periodo di validità

Flaconcino a confezionamento integro

3 anni

Soluzione diluita

Per il prodotto diluito è stata dimostrata la seguente stabilità chimica e fisica:

- protetto dalla luce nella sacca di infusione in polietilene o polivinilcloruro: un massimo di 6 giorni in frigorifero (2 °C – 8 °C) o un massimo di 24 ore a 25 °C;
- esposto alla luce nel set di infusione in polietilene o polivinilcloruro: un massimo di 1 ora a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utente e normalmente non devono essere superiori alle 24 ore a temperature da 2 °C a 8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (da 2 °C a 8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro incolore di tipo I chiusi con un tappo grigio laminato in gomma butilica o con un tappo nero in clorobutile rivestito da un sigillo flip-off in alluminio con cappuccio giallo per il flaconcino da 2 mL (50 mg di vinflunina) o rosa per il flaconcino da 4 mL (100 mg di vinflunina) o arancione per il flaconcino da 10 mL (250 mg di vinflunina) di concentrato per soluzione per infusione.

Confezioni da 1 e da 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali per la preparazione e la somministrazione

Vinflunina è un medicinale citotossico antitumorale e pertanto, così come con altri preparati potenzialmente tossici, si devono adottare particolari precauzioni nella manipolazione di Javlor. Per la manipolazione e lo smaltimento di medicinali antitumorali si devono seguire le procedure appropriate. Tutte le procedure di trasferimento richiedono una stretta osservanza di tecniche asettiche, impiegando preferibilmente una cappa di sicurezza a flusso laminare verticale. Javlor soluzione per infusione deve essere preparato e somministrato solo da personale adeguatamente addestrato alla manipolazione di agenti citotossici. Qualsiasi membro del personale che si trovi in stato di gravidanza non deve manipolare Javlor. Si raccomanda l'utilizzo di guanti, occhiali e indumenti protettivi.

Se la soluzione viene a contatto con la pelle, è necessario lavarsi immediatamente e abbondantemente con sapone e acqua. Se viene a contatto con le membrane mucose, queste devono essere lavate abbondantemente con acqua.



### Diluizione del concentrato

Il volume di Javlor (concentrato) corrispondente alla dose calcolata di vinflunina deve essere mescolato in una sacca da 100 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione. Si può anche utilizzare una soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) per infusione. La soluzione diluita deve essere protetta dalla luce fino alla somministrazione (vedere paragrafo 6.3).

### Modo di somministrazione

Javlor è SOLO per uso endovenoso.

Javlor è solo monouso.

Dopo diluizione di Javlor concentrato, la soluzione per infusione deve essere somministrata come segue:

- Si deve stabilire un accesso venoso per una sacca da 500 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione o di soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) per infusione su una grande vena preferibilmente nella parte superiore dell'avambraccio oppure utilizzando un catetere venoso centrale. Le vene del dorso della mano e quelle vicine alle articolazioni devono essere evitate.
- L'infusione endovenosa deve iniziare con metà della sacca da 500 mL, ovvero 250 mL, di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione o di soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) per infusione, ad una velocità libera di flusso per il lavaggio della vena.
- La soluzione di Javlor per infusione deve essere raccordata (tecnica piggy-back) al punto di iniezione laterale più vicino alla sacca da 500 mL per diluire ulteriormente Javlor durante la somministrazione.
- La soluzione per infusione di Javlor deve essere infusa nell'arco di 20 minuti.
- Si deve valutare frequentemente la pervietà e osservare le precauzioni per evitare stravasi durante tutta la durata dell'infusione.
- Dopo avere completato l'infusione di Javlor, si devono far scorrere i rimanenti 250 mL della soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione o di soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) per infusione a una velocità di flusso di 300 mL all'ora. Al fine di lavare la vena, la somministrazione di Javlor soluzione per infusione deve sempre essere seguita da almeno un uguale volume di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione oppure di soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) per infusione.

### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente per prodotti medicinali citotossici.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/550/001 (confezione di 1 flaconcino da 2 mL con tappo grigio)

EU/1/09/550/002 (confezione di 10 flaconcini da 2 mL con tappo grigio)

EU/1/09/550/003 (confezione di 1 flaconcino da 4 mL con tappo grigio)

EU/1/09/550/004 (confezione di 10 flaconcini da 4 mL con tappo grigio)

EU/1/09/550/005 (confezione di 1 flaconcino da 10 mL con tappo grigio)

EU/1/09/550/006 (confezione di 10 flaconcini da 10 mL con tappo grigio)

EU/1/09/550/007 (confezione di 1 flaconcino da 2 mL con tappo nero)

EU/1/09/550/008 (confezione di 10 flaconcini da 2 mL con tappo nero)

EU/1/09/550/009 (confezione di 1 flaconcino da 4 mL con tappo nero)  
EU/1/09/550/010 (confezione di 10 flaconcini da 4 mL con tappo nero)  
EU/1/09/550/011 (confezione di 1 flaconcino da 10 mL con tappo nero)  
EU/1/09/550/012 (confezione di 10 flaconcini da 10 mL con tappo nero)

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.**

Data della prima autorizzazione: 21 Settembre 2009

Data del rinnovo più recente: 16 Maggio 2014

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A.    PRODUTTORE (I) RESPONSABILE DEL RILASCIO  
     DEI   LOTTI**
- B.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI  
     UTILIZZO**
- C.    ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
     DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
     COMMERCIO**
- D.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
     L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

FAREVA PAU  
FAREVA PAU 1  
Avenue du Béarn  
64320 Idron  
France

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successivi aggiornamenti pubblicati sul sito web dei medicinali europei.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

*Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)*

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel Modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia Europea per i Medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

### SCATOLA

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Javlor 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione  
vinflunina

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un mL di concentrato contiene 25 mg di vinflunina (come bitartrato).

Un flaconcino da 2 mL contiene 50 mg di vinflunina (come bitartrato)

Un flaconcino da 4 mL contiene 100 mg di vinflunina (come bitartrato)

Un flaconcino da 10 mL contiene 250 mg di vinflunina (come bitartrato)

#### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acqua per preparazioni iniettabili.

#### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino da 2 mL

10 flaconcini da 2 mL

1 flaconcino da 4 mL

10 flaconcini da 4 mL

1 flaconcino da 10 mL

10 flaconcini da 10 mL

50 mg /2 mL

100 mg /4 mL

250 mg /10 mL

#### 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

ESCLUSIVAMENTE per uso endovenoso, dopo diluizione.

Esito fatale se somministrato per altre vie.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Citotossico. Maneggiare con cura.

**8. DATA DI SCADENZA**

SCAD:

Per il periodo di validità del medicinale diluito leggere il foglio illustrativo.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.



Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Francia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/09/550/001 (confezione di 1 flaconcino da 2 mL con tappo grigio)  
EU/1/09/550/002 (confezione di 10 flaconcini da 2 mL con tappo grigio)  
EU/1/09/550/003 (confezione di 1 flaconcino da 4 mL con tappo grigio)  
EU/1/09/550/004 (confezione di 10 flaconcini da 4 mL con tappo grigio)  
EU/1/09/550/005 (confezione di 1 flaconcino da 10 mL con tappo grigio)  
EU/1/09/550/006 (confezione di 10 flaconcini da 10 mL con tappo grigio)  
EU/1/09/550/007 (confezione di 1 flaconcino da 2 mL con tappo nero)  
EU/1/09/550/008 (confezione di 10 flaconcini da 2 mL con tappo nero)  
EU/1/09/550/009 (confezione di 1 flaconcino da 4 mL con tappo nero)  
EU/1/09/550/010 (confezione di 10 flaconcini da 4 mL con tappo nero)  
EU/1/09/550/011 (confezione di 1 flaconcino da 10 mL con tappo nero)  
EU/1/09/550/012 (confezione di 10 flaconcini da 10 mL con tappo nero)



<b>13. NUMERO DI LOTTO</b>
----------------------------

Lotto

<b>14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA</b>
---

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

<b>15. ISTRUZIONI PER L'USO</b>
---------------------------------

<b>16. INFORMAZIONI IN BRAILLE</b>
------------------------------------

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

<b>17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE</b>
---

<Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.>

<b>18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI</b>
--

<PC: {numero} [codice del prodotto]

SN: {numero} [numero di serie]

NN: {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]>

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Javlor 25 mg/mL concentrato sterile  
vinflunina  
ESCLUSIVAMENTE per uso endovenoso, dopo diluizione.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Vedere foglio illustrativo.

**3. DATA DI SCADENZA**

SCAD.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto:

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'**

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

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore**

### **Javlor 25 mg/mL concentrato per soluzione per infusione** Vinflunina

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Javlor e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Javlor
3. Come usare Javlor
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Javlor
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Javlor e a cosa serve**

Javlor contiene il principio attivo vinflunina appartenente a un gruppo di medicinali antitumorali chiamati alcaloidi della vinca. Questi medicinali hanno effetto sulla crescita della cellula tumorale bloccando la divisione cellulare e determinando la morte della cellula (citotossicità).

Javlor è utilizzato per il trattamento del tumore della vescica e del tratto urinario ad uno stadio avanzato o metastatico, dopo fallimento di una precedente terapia contenente platino.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare Javlor**

##### **Non usi Javlor**

- Se è allergico al principio attivo (vinflunina) o ad altri alcaloidi della vinca (vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina)
- Se ha avuto (nelle ultime 2 settimane) o se è in corso una grave infezione,
- Se i valori dei globuli bianchi e/o delle piastrine sono troppo bassi,
- Se allatta.

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico:

- se ha problemi al fegato, ai reni o al cuore.
- se ha un qualunque sintomo neurologico che potrebbe essere un segnale di "sindrome da encefalopatia posteriore reversibile": edema al cervello con effetti solitamente temporanei, quali mal di testa, stato mentale alterato che può portare a confusione e coma, convulsioni, alterazioni della vista, pressione sanguigna alta, nausea e vomito, poiché potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di questo medicinale.
- se si verificano sintomi di iponatriemia (bassi livelli di sodio nel sangue) o sintomi di una "sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico", come mal di testa, stanchezza,

convulsioni o coma. Durante il trattamento con Javlor si raccomanda un monitoraggio regolare dei livelli sierici di sodio.

- se sta assumendo altri medicinali menzionati al paragrafo successivo “Altri medicinali e Javlor”.
- se ha stipsi, o se viene trattato con medicinali contro il dolore (oppioidi), o se ha un cancro addominale o se ha subito precedentemente un intervento chirurgico addominale. La stitichezza è un effetto indesiderato molto comune del medicinale Javlor. Per prevenire la stitichezza possono essere somministrati lassativi.
- se desidera avere un figlio (vedere le importanti raccomandazioni per uomini e donne al paragrafo sottostante “Gravidanza, allattamento e fertilità”).

La conta delle cellule del sangue sarà controllata regolarmente prima e durante il trattamento, poichè una bassa conta delle cellule ematiche è un effetto indesiderato molto comune di Javlor.

La somministrazione intratecale (nella colonna vertebrale) di Javlor può essere fatale. Javlor non deve essere somministrato per via intratecale.

### **Bambini e adolescenti**

Javlor non è adatto per essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti.

### **Altri medicinali e Javlor**

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, deve informare il medico se ha assunto medicinali contenenti uno dei seguenti principi attivi:

- ketoconazolo e itraconazolo, utilizzati per trattare infezioni fungine,
- oppioidi, utilizzati per trattare il dolore,
- ritonavir, utilizzato per trattare l'infezione da HIV,
- doxorubicina e doxorubicina liposomiale pegilata, paclitaxel e docetaxel, utilizzati per trattare alcuni tipi di cancro,
- rifampicina, utilizzata per trattare tubercolosi o meningite,
- preparati a base di erbe contenenti iperico (erba di San Giovanni) usato per trattare la depressione da minore a moderata.

Oppure se sta assumendo medicinali noti per causare alterazioni dell'elettrocardiogramma (ECG), in particolare medicinali noti per causare un "prolungamento dell'intervallo QT".

### **Javlor con cibi e bevande**

Deve informare il medico se beve succo di pompelmo poiché esso può aumentare l'effetto di Javlor.

Deve anche bere acqua e mangiare cibi ricchi di fibre.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Se è una donna o un uomo in età fertile, deve usare un adeguato ed efficace metodo di contraccezione durante il trattamento e per i 4 mesi se è uomo o 7 mesi se è donna successivi alla sua ultima dose di Javlor.

#### *Gravidanza*

Non deve assumere Javlor se è in stato di gravidanza, a meno che non sia assolutamente necessario. Se rimane incinta durante il trattamento, deve essere informata del rischio per il nascituro e deve essere monitorata attentamente.

#### *Allattamento al seno*

Non deve allattare con latte materno durante il trattamento con Javlor.

### Fertilità

Se desidera avere un figlio, consulti il medico. Prima di iniziare la terapia, può richiedere una consulenza riguardo alla conservazione dello sperma, a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con vinflunina.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Javlor può causare effetti indesiderati come stanchezza, capogiri, vertigini, disturbi visivi ed affaticamento. Non guidi veicoli e non utilizzi macchinari senza prima aver consultato il medico.

## **3. Come usare Javlor**

### **Dose**

La dose raccomandata di Javlor in pazienti adulti è di 320 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea (questa viene calcolata dal medico in base al peso e all'altezza). Il trattamento verrà ripetuto ogni 3 settimane.

Non è necessario l'adeguamento della dose in base all'età per pazienti di età inferiore ai 75 anni. Il medico modificherà la dose se ha età pari o superiore a 75 anni.

Il medico potrà anche modificare la dose iniziale di Javlor in base alla condizione fisica e in situazioni specifiche:

- se ha avuto una precedente irradiazione della pelvi
- se ha problemi moderati o gravi ai reni
- se ha problemi al fegato.

Durante il trattamento, il medico può ridurre la dose di Javlor, ritardare o interrompere il trattamento se si verificano alcuni effetti indesiderati.

### **Come viene somministrato Javlor**

Javlor DEVE essere somministrato ESCLUSIVAMENTE per via endovenosa.

Javlor dovrà esserle somministrato da personale sanitario (qualificato nell'utilizzo di trattamenti oncologici in unità sanitarie specializzate) mediante infusione endovenosa (instillazione nella vena) della durata di 20 minuti.

Javlor è un concentrato che deve essere diluito prima della somministrazione.

### **Se le viene somministrato più Javlor di quanto dovrebbe ricevere**

Il medicinale viene somministrato dal medico o dall'infermiere. Nel caso in cui le venga somministrata una quantità eccessiva (un sovradosaggio), il medico controllerà la presenza di effetti collaterali.

### **Se si dimentica di assumere Javlor**

È molto importante non saltare una dose di questo medicinale. Se si salta un appuntamento, chiamare subito il medico per fissare un nuovo appuntamento.

### **Se interrompe l'assunzione di Javlor**

Il medico deciderà quando interrompere il trattamento. Se desidera interrompere prematuramente il trattamento, dovrà discutere con il medico le altre opzioni terapeutiche a sua disposizione.

Se ha ulteriori domande sull'uso di questo farmaco, si rivolga al medico.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Informi immediatamente il medico** nel caso in cui sviluppasse uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi durante il trattamento con Javlor:

- febbre e/o brividi che potrebbero essere segni di infezione,
- dolore al petto che potrebbe essere segno di attacco cardiaco,
- stitichezza che resiste al trattamento con lassativi,
- sintomi neurologici che potrebbero essere un segnale di "sindrome da encefalopatia posteriore reversibile": edema del cervello con effetti solitamente temporanei, quali mal di testa, stato mentale alterato che può portare a confusione e coma, convulsioni, alterazioni della vista, pressione sanguigna alta, nausea e vomito (vedere paragrafo 2 “Avvertenze e precauzioni”).

**Altri effetti indesiderati possono includere:**

**Molto comuni (possono interessare più di una persona su 10)**

- dolore addominale, nausea, vomito
- stitichezza, diarrea
- infiammazione della mucosa della bocca (stomatite)
- stanchezza (astenia), dolore muscolare (mialgia)
- mancanza del senso del tatto a causa di danni ai nervi (neuropatia sensoriale periferica)
- diminuzione di peso, riduzione dell'appetito
- perdita di capelli (alopecia)
- reazioni nel sito di iniezione (dolore, rossore, gonfiore)
- febbre
- bassi livelli di globuli bianchi, globuli rossi e/o piastrine (identificati nelle analisi del sangue).
- bassi livelli di sodio nel sangue (iponatriemia) nelle analisi del sangue.

**Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)**

- infezioni (infezione neutropenica, neutropenia febbrile, infezioni (virali, batteriche, fungine)) con sintomi quali febbre alta e peggioramento dello stato di salute generale
- brividi di freddo, eccessiva sudorazione (iperidrosi), dolore
- allergia (ipersensibilità), disidratazione, mal di testa, eruzione cutanea (prurito), orticaria
- perdita di movimento dei muscoli intestinali (ileo), disturbi digestivi (dispepsia), deglutizione difficoltosa (disfagia), disturbi a carico della bocca (dolore in bocca, sulla lingua e mal di denti) alterazione del gusto
- debolezza muscolare, dolore alla mandibola, dolore ad un arto, mal di schiena, dolore articolare, dolore muscolare, dolore osseo, dolore all'orecchio
- capogiri, insonnia, perdita transitoria di coscienza (svenimento)
- difficoltà nei movimenti a causa di danni ai nervi (neuropatia) e dolore di un nervo (nevralgia)
- battito cardiaco veloce (tachicardia), aumento della pressione sanguigna, abbassamento della pressione sanguigna
- difficoltà respiratorie (dispnea), tosse, dolore al petto
- gonfiore di braccia, mani, piedi, caviglie, gambe o di altre parti del corpo (edema)
- infiammazione delle vene (flebite) e formazione di coaguli di sangue nei vasi sanguigni (trombosi venosa).

**Non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100)**

- infezione del sangue con bassi livelli di globuli bianchi (sepsi neutropenica)
- disturbi alla vista
- pelle secca, arrossamenti della pelle (eritema)
- danni dei nervi che causano problemi di contrazione muscolare (neuropatia motoria periferica)
- infiammazione del canale che porta allo stomaco (esofagite), deglutizione dolorosa (odinofagia), dolore alla gola (dolore faringolaringeo), disturbi alle gengive
- aumento di peso

- problemi urinari che potrebbero essere un segnale di incapacità dei reni di lavorare correttamente (insufficienza renale)
- suoni o ronzio nelle orecchie (tinnito)
- aumento degli enzimi del fegato (transaminasi) identificati nelle analisi del sangue
- “Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico”, una condizione che causa bassi livelli di sodio nel sangue
- dolore in sede tumorale
- sensazione di capogiro (vertigine)
- attacco cardiaco (infarto miocardico), riduzione dell’apporto di sangue (ischemia miocardica)
- respirazione difficoltosa, che può essere il sintomo di una condizione nota come sindrome da distress respiratorio acuto e può essere grave e pericolosa per la vita
- stravasamento (quando un farmaco normalmente iniettato in una vena fuoriesce o viene accidentalmente iniettato nel tessuto circostante la vena, dove può causare gravi danni).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio illustrativo, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Javlor**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull’etichetta del flaconcino e sulla scatola dopo SCAD.

È molto improbabile che le venga chiesto di conservare questo medicinale.

Le condizioni di conservazione sono descritte dettagliatamente nel paragrafo destinato ai medici o agli operatori sanitari.

### *Flaconcino integro*

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

### *Soluzione diluita*

La soluzione diluita deve essere utilizzata immediatamente.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Javlor**

- Il principio attivo è vinflunina. Ogni mL di concentrato contiene 25 mg di vinflunina (sotto forma di bitartrato)  
Un flaconcino da 2 mL contiene 50 mg di vinflunina (come bitartrato)  
Un flaconcino da 4 mL contiene 100 mg di vinflunina (come bitartrato)  
Un flaconcino da 10 mL contiene 250 mg di vinflunina (come bitartrato)
- L’altro componente è acqua per preparazioni iniettabili.



## **Descrizione dell'aspetto di Javlor e contenuto della confezione**

Javlor è una soluzione limpida, da incolore a giallo pallido. E' disponibile in flaconcini di vetro incolore chiusi da un tappo di gomma rivestiti da un sigillo flip-off in alluminio con cappuccio giallo per il flaconcino da 2 mL, rosa per il flaconcino da 4 mL o arancione per il flaconcino da 10 mL di concentrato. Ogni confezione contiene 1 o 10 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francia

## **Produttore**

FAREVA PAU

FAREVA PAU 1

Avenue du Béarn

64320 Idron

Francia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il:**

## **Altre fonti di informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:  
ISTRUZIONI PER L'UTILIZZO

### Precauzioni generali per la preparazione e la somministrazione

Vinflunina è un medicinale antitumorale citotossico e si deve adottare particolare cautela nell'utilizzo di Javlor, come per altri preparati potenzialmente tossici. Per la manipolazione e lo smaltimento di medicinali antitumorali si devono seguire appropriate procedure. Tutte le procedure di trasferimento richiedono una stretta osservanza di tecniche asettiche, impiegando preferibilmente una cappa di sicurezza a flusso laminare verticale. Javlor deve essere preparato e somministrato esclusivamente da personale adeguatamente addestrato alla manipolazione di agenti citotossici. Qualsiasi membro del personale in stato di gravidanza non deve manipolare Javlor. Si raccomanda l'utilizzo di guanti, occhiali e indumenti protettivi.

Se la soluzione viene a contatto con la pelle, è necessario lavarsi immediatamente e abbondantemente con acqua e sapone. Se viene a contatto con le membrane mucose, queste devono essere lavate abbondantemente con acqua.

### Diluizione del concentrato

Occorre mescolare il volume di Javlor (concentrato) corrispondente alla dose calcolata di vinflunina in una sacca da 100 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione. Si può anche

utilizzare una soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) per infusione. La soluzione diluita deve essere protetta dalla luce fino alla somministrazione.

#### Modo di somministrazione

Javlor è SOLO per uso endovenoso.

Javlor è solo monouso.

Dopo diluizione del concentrato di Javlor, la soluzione per infusione deve essere somministrata come segue:

- Occorre stabilire un accesso venoso per una sacca da 500 mL di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione o di soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) per infusione, su una larga vena preferibilmente nella parte superiore dell'avambraccio oppure utilizzando un catetere venoso centrale. Evitare le vene del dorso della mano e quelle vicine alle articolazioni.
- Occorre iniziare l'infusione endovenosa con metà della sacca da 500 mL, ovvero 250 mL, di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione o di soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) per infusione, ad una velocità libera di flusso per il lavaggio della vena.
- La soluzione per infusione di Javlor deve essere raccordata (tecnica piggy-back) al punto di iniezione laterale più vicino possibile alla sacca da 500 mL per diluire ulteriormente Javlor durante la somministrazione.
- La soluzione per infusione di Javlor deve essere infusa nell'arco di 20 minuti.
- Si deve valutare frequentemente la pervietà e osservare le precauzioni per evitare stravasi durante tutta la durata dell'infusione.
- Dopo avere completato l'infusione, si devono far scorrere i rimanenti 250 mL della soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione o di soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) per infusione a una velocità di flusso di 300 mL all'ora. Al fine di lavare la vena, la somministrazione di Javlor deve essere sempre seguita da almeno un uguale volume di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) per infusione oppure di soluzione di glucosio 50 mg/mL (5%) per infusione.

#### Smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente per i medicinali citotossici.

#### Condizioni di conservazione:

##### *Flaconcino integro*

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

##### *Soluzione diluita*

Per la soluzione diluita è stata dimostrata la seguente stabilità chimica e fisica:

- protetta dalla luce nella sacca di infusione in polietilene o polivinilcloruro: un massimo di 6 giorni in frigorifero (2 °C – 8 °C) o un massimo di 24 ore a 25 °C;
- esposta alla luce nel set di infusione in polietilene o polivinilcloruro: un massimo di 1 ora a 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la diluizione. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore e, normalmente, non dovrebbero superare le 24 ore a temperature tra 2 °C e 8 °C, a meno che la preparazione sia stata effettuata in condizioni controllate e convalidate di sterilità.