

JAVLOR[®]

(bitartarato de vinflunina)

Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda

solução injetável 25 mg/mL

Bula do Profissional de Saúde

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

JAVLOR® (bitartarato de vinflunina)

APRESENTAÇÕES

25 mg/mL concentrado para solução para infusão (concentrado estéril).

Solução transparente, incolor a amarelo pálido.

1 frasco de 2 mL - 50 mg /2 mL

1 frasco de 10 mL - 250 mg /10 mL

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de concentrado contém 25 mg de vinflunina (na forma de bitartarato).

Excipientes:

Água para injetáveis. q.s.p.

Nitrogênioq.s.

Um frasco de 2 mL contém 50 mg de vinflunina (na forma de bitartarato).

Um frasco de 10 mL contém 250 mg de vinflunina (na forma de bitartarato).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1.INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento de pacientes adultos com carcinoma avançado ou metastático de células de transição do trato urinário após a falha prévia de um regime contendo platina.

2.RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de segurança pré-clínica

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

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

A vinflunina mostrou ser clastogênica (induz a ruptura dos cromossomos) no teste dos micronúcleos *in vivo* no rato assim como mutagênica e clastogênica no ensaio do linfoma no camundongo (sem ativação metabólica).

Não foi estudado o potencial carcinogênico da vinflunina.

Nos estudos de reprodução, a vinflunina pareceu ser embrioletal e teratogênica nos coelhos e teratogênica nos ratos.

Durante o estudo de desenvolvimento pré e pós-natal no rato, a vinflunina induziu malformações no útero e na vagina em 2 fêmeas, afetou adversamente o acasalamento e/ou a implantação do óvulo e diminuiu marcadamente o número de *concepti*.

Eficácia e Segurança Clínicas:

Um ensaio de fase III e dois de fase II suportam a utilização de Javlor no tratamento do carcinoma avançado ou metastático de células de transição do urotélio como tratamento de segunda-linha após a falha prévia de um regime contendo cisplatina. Nos dois ensaios clínicos de fase II de braço único, abertos multicêntricos, um total de 202 pacientes foram tratados com vinflunina.

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

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

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

Na população elegível, a análise de subgrupo de acordo com a utilização prévia de cisplatina *versus* BSC na sobrevida global (OS) mostrou um HR (95% IC) = [0,64 (0,40 – 1,03); p=0,0821] na ausência de cisplatina prévia, e um HR (95% IC) = [0,80

(0,60 – 1,06); p=0,1263] na presença de cisplatina prévia. Quando ajustada a fatores de prognóstico, a análise de OS dos subgrupos de pacientes sem ou com cisplatina prévia mostraram um HR (95% IC) = [0,53 (0,32 – 0,88); p=0,0143] e um HR (95% IC) = [0,70 (0,53 – 0,94); p=0,0174], respectivamente.

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

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Javlor em todos os subgrupos da população pediátrica.

Não foram estudadas a eficácia e a segurança da vinflunina nos pacientes com *performance status* ≥ 2 .

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, Alcaloides de Vinca e análogos, código ATC: L01CA05.

Mecanismo de Ação:

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

Propriedades farmacocinéticas:

A farmacocinética da vinflunina é linear no intervalo de doses administradas (de 30 mg/m² a 400 mg/m²) em pacientes com câncer.

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

Distribuição

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

O volume terminal da distribuição é grande, 2422 $\pm$ 676 litros (aproximadamente 351/kg) sugerindo uma distribuição extensiva aos tecidos.

Biotransformação

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

Eliminação

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

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

Numa análise farmacocinética populacional em 372 pacientes (656 perfis farmacocinéticos), a depuração total do sangue foi de 401/h com baixa variabilidade inter e intra-individual (25% e 8%, respectivamente, expressos na forma de coeficiente de variação).

Farmacocinética em populações especiais

Comprometimento hepático

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

Comprometimento renal

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

Idosos (≥ 75 anos)

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

Idade (a)	Número de pacientes	Vinflunina (mg/m ²)
[70 – 75[	17	320
[75 – 80[	15	280
≥ 80	14	250

A depuração da vinflunina foi significativamente menor em pacientes ≥ 80 anos de idade, em comparação com o grupo controle de pacientes mais jovens < 70 anos.

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

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

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

Outros

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

4.CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso caso haja hipersensibilidade à substância ativa ou outros alcaloides da vinca, infecção grave recente (nas últimas 2 semanas) ou atual, contagem basal da CAN $< 1.500/\text{mm}^3$ na primeira administração, contagem basal da CAN $< 1.000/\text{mm}^3$ nas administrações subsequentes ou plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ e amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

O uso deste medicamento no período da lactação é contraindicado pelo risco de reações adversas ao lactente. Caso não exista outra alternativa de tratamento, o aleitamento materno ou a doação de leite humano deverão ser interrompidos.

5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não utilize Javlor em casos de:

- Alergia (hipersensibilidade) à substância ativa (vinflunina) ou a outros alcaloides da vinca (vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina);
- Infecção grave (nas últimas 2 semanas);
- Amamentação;
- Níveis de glóbulos brancos ou de plaquetas demasiado baixos.

Toxicidade hematológica

A neutropenia, leucopenia, anemia e trombocitopenia são reações adversas frequentes da vinflunina. Deve ser feita uma monitorização adequada das contagens completas de sangue para verificar o valor de CAN, das plaquetas e da hemoglobina antes de cada perfusão de vinflunina. O início da terapêutica com vinflunina está contraindicado em pacientes com CAN $< 1.500/\text{mm}^3$ e plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$. Nas administrações subsequentes, a vinflunina está contraindicada em doentes com contagem basal CAN $< 1.000/\text{mm}^3$ ou plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$.

A dose recomendada deve ser reduzida em pacientes com toxicidade hematológica.

Doenças gastrointestinais

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

No caso de constipação de Grau 2, definida pela necessidade de laxantes, durante mais de 5 dias e Grau ≥ 3 de qualquer duração, a dose de vinflunina deve ser ajustada.

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

Cardiopatias

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

Recomenda-se atenção especial quando a vinflunina é administrada a pacientes com história prévia de enfarte/isquemia do miocárdio ou de angina de peito. Os episódios isquêmicos cardíacos podem ocorrer, especialmente em pacientes que tem doença cardíaca subjacente. Assim, os pacientes que recebem Javlor devem ser cuidadosamente monitorados, por médicos, no que respeita à ocorrência de eventos cardíacos. Deve-se ter cuidado com pacientes com antecedentes de doença cardíaca e o benefício/risco deve ser cuidadosamente avaliado regularmente. Deve ser considerada a descontinuação de Javlor nos pacientes que desenvolvem isquemia cardíaca.

Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível (PRES)

Foram observados casos de PRES após administração de vinflunina.

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

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

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

Deve ser considerada a descontinuação da vinflunina em pacientes que desenvolvam sinais neurológicos de PRES.

Hiponatremia

Foi observada hiponatremia grave, incluindo casos devido à síndrome de secreção inadequada do hormônio antidiurético (SSIHAD), com a utilização de vinflunina. Assim, é recomendada a monitorização regular dos níveis séricos de sódio durante o tratamento com vinflunina.

Comprometimento hepático

A dose recomendada deve ser reduzida nos pacientes com comprometimento hepático de nível 2 ou 3.

Comprometimento renal

A dose recomendada deve ser reduzida nos pacientes com comprometimento renal moderado ou grave.

Pacientes idosos (≥ 75 anos)

A dose recomendada deve ser reduzida em pacientes com 75 anos de idade ou mais.

Interação

A utilização concomitante de inibidores potentes ou indutores potentes do CYP3A4 com vinflunina deve ser evitada.

Administração

A administração de Javlor por via intratecal pode ser fatal.

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

Fertilidade, gravidez e amamentação

Contraceção em homens e mulheres

Os homens e as mulheres com potencial reprodutivo devem usar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e até 3 meses após a última administração de vinflunina.

Gravidez

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

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Fertilidade

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

Amamentação

Desconhece-se se a vinflunina ou os metabólitos são excretados no leite materno. Devido aos possíveis efeitos muito prejudiciais nas crianças, é contraindicada a amamentação durante o tratamento com vinflunina.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Javlor pode causar reações adversas tais como fadiga (muito frequente) e tonturas (frequentes) que pode levar a uma insuficiência ligeira ou moderada sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Os pacientes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se experimentarem qualquer reação adversa com um potencial impacto na capacidade de realizar essas atividades.

6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos *in vitro* mostraram que a vinflunina não teve, nem efeitos indutivos na atividade no CYP1A2, CYP2B6 ou CYP3A4 nem efeitos de inibição no CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e no CYP3A4.

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

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

Não foram observadas interações farmacocinéticas em pacientes quando a vinflunina foi combinada com doxorubicina. No entanto, devido a um risco aumentado de toxicidade hematológica, deve-se ter cuidado quando esta combinação é utilizada. Um estudo de fase I para avaliar o efeito do tratamento com cetoconazol (um inibidor potente do CYP3A) na farmacocinética da vinflunina indicou que a coadministração do cetoconazol (400 mg por via oral uma vez por dia durante 8 dias) resultou num aumento de 30% e de 50% nas exposições sanguíneas à vinflunina e ao seu metabólito 4-o-diacetilvinflunina (DVFL), respectivamente.

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

Deve ser evitado o uso concomitante de vinflunina com outros fármacos que prolongam o intervalo QT/QTc.

Foi observada uma interação farmacocinética entre a vinflunina e a doxorubicina lipossomal peguilada, resultando em um aumento aparente de 15% a 30% na exposição à vinflunina e uma diminuição aparente de 2 a 3 vezes da AUC da doxorubicina, enquanto que as concentrações do metabólito doxorubicinol não foram afetadas. De acordo com um estudo *in vitro*, estas alterações podem estar relacionadas a uma adsorção da vinflunina aos lipossomas e a uma modificação da

distribuição sanguínea de ambos os compostos. Consequentemente, deve-se ter cuidado quando se utiliza este tipo de combinação.

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

O uso concomitante dos opioides pode aumentar o risco de constipação.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este produto tem validade de 36 meses em frasco fechado (temperatura entre 2° e 8°C) após a data de fabricação.

Solução diluída: A solução diluída deve ser utilizada imediatamente.

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

- Protegido da luz, na bolsa de perfusão de polietileno ou de cloreto de polivinila até 6 dias sob refrigeração (2°C – 8°C) ou até 24 horas a 25°C.
- Exposto à luz, no conjunto de perfusão de polietileno ou de cloreto de polivinila a 25°C até 1 hora.

Frascos fechados: 3 anos.

Conservar sob refrigeração (2°C – 8°C).

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Depois de preparado este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia e modo de administração

O tratamento com vinflunina deve ser iniciado sob a responsabilidade de um médico qualificado na utilização de quimioterapia anticancerosa.

Antes de cada ciclo, deve ser feita uma adequada monitorização do hemograma completo para verificar o valor da contagem absoluta de neutrófilos (CAN) uma vez que a neutropenia é uma reação adversa frequente da vinflunina.

Posologia

A dose recomendada é de 320 mg/m² de vinflunina na forma de uma perfusão de 20 minutos, a cada 3 semanas.

Em caso do *performance status* (PS) WHO/ECOG de 1 ou de 0 com irradiação pélvica prévia, o tratamento deve ser iniciado com uma dose de 280 mg/m². Na ausência de qualquer toxicidade hematológica durante o primeiro ciclo que cause um atraso no tratamento ou uma redução da dose, a dose será aumentada até 320 mg/m², a cada 3 semanas para os ciclos subsequentes.

Adiamento ou descontinuação da dose devido à toxicidade

Tabela 1: Adiamento de dose para ciclos subsequentes devido à toxicidade

Ajuste da dose devido a toxicidade

Tabela 2: Ajuste de dose devido a toxicidade

Populações especiais

Comprometimento hepático

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

- Não é necessário ajuste da dose em pacientes:
 - Com tempo de protrombina > 70% VN (Valor Normal) e que apresentam pelo menos um dos seguintes critérios: [LSN (Limite Superior do Normal) < bilirrubina ≤ 1,5×LSN e/ou 1,5×LSN < transaminases ≤ 2,5×LSN e/ou LSN < GGT ≤ 5×LSN].
 - Com transaminases ≤ 2,5×LSN (< 5×LSN apenas no caso de metástases hepáticas).
- A dose recomendada de vinflunina é de 250 mg/m² administrada uma vez a cada 3 semanas em pacientes com comprometimento hepático ligeiro (Child-Pugh Grau A) ou em pacientes com tempo de protrombina ≥ 60% VN e 1,5×LSN ≤ bilirrubina ≤ 3×LSN e apresentando pelo menos um dos seguintes critérios: [transaminases > LSN e/ou GGT > 5×ULN].
- A dose recomendada de vinflunina é de 200 mg/m² administrada uma vez a cada 3 semanas em pacientes com comprometimento hepático moderado (Child-Pugh grade B) ou em pacientes com o Tempo de protrombina ≥ 50% VN e Bilirrubina > 3×LSN e Transaminases > LSN e GGT > LSN.

A vinflunina não foi avaliada em pacientes com comprometimento hepático grave (Child-Pugh Grau C), ou em pacientes com tempo de protrombina < 50%NV ou com bilirrubina > 5×LSN ou com transaminases isoladas > 2,5×LSN (≥ 5×LSN apenas no caso de metástases hepáticas) isoladamente ou com Gama Glutamil Transferases (CGT) > 15×LSN.

Comprometimento renal

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

Nos pacientes com comprometimento renal moderado (40 mL/min ≤ CrCl ≤ 60 mL/min), a dose recomendada é de 280 mg/m², administrada uma vez cada 3 semanas.

Nos pacientes com comprometimento renal grave (20 mL/min ≤ CrCl ≤ 40 mL/min) a dose recomendada é de 250 mg/m² a cada 3 semanas.

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

Pacientes idosos (≥ 75 anos)

Não é necessária uma modificação da dose relacionada com a idade em pacientes com menos de 75 anos de idade.

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

- Em pacientes com pelo menos 75 anos mas menos de 80 anos, a dose de vinflunina a ser administrada é 280 mg/m² a cada 3 semanas.
- Em pacientes com 80 anos ou mais, a dose de vinflunina a ser administrada é 250 mg/m² a cada 3 semanas.

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

Tabela 1: Adiamento de dose para ciclos subsequentes devido à toxicidade	
Toxicidade	Dia 1 de administração do tratamento
Neutropenia (CAN < 1000 /mm ³) ou Trombocitopenia (plaquetas < 100.000/mm ³)	• Adiamento até à recuperação (CAN ≥ 1.000/mm³ e plaquetas ≥ 100.000/mm³) com ajuste da dose se necessário (ver tabela 2) • Descontinuação se a recuperação não ocorrer dentro de 2 semanas
Toxicidade orgânica: moderada, grave ou potencialmente fatal	• Adiamento até à recuperação até toxicidade moderada ou inexistente, ou até ao estado inicial (linha de base) com ajuste da dose se necessário (ver tabela 2) • Descontinuação se a recuperação não ocorrer dentro de 2 semanas
Isquemia cardíaca em pacientes com antecedentes de enfarte do miocárdio ou angina de peito	• Descontinuação

Tabela 2: Ajuste de dose devido a toxicidade					
Toxicidade	Ajuste da dose				
Dose inicial de vinflunina de 320 mg/m ²			Dose inicial de vinflunina de 280 mg/m ²		
(NCI CTC v 2.0)*	Primeiro evento	2º evento consecutivo	3º evento consecutivo	Primeiro evento	2º evento consecutivo
Neutropenia Grau 4 (CAN<500/mm ³) > 7dias	280 mg/m ²	250 mg/m ²	Descontinuação definitiva do tratamento	250 mg/m ²	Descontinuação definitiva do tratamento
Neutropenia Febril (CAN<1.000/mm ³ e febre ≥ 38,5°C)					
Mucosite ou Constipação Grau 2 ≥ 5 dias ou ≥ 3 qualquer duração ¹					
Qualquer outra toxicidade Grau ≥ 3 (exceto vômitos e náuseas ² de Grau 3)					
* Instituto Nacional de Câncer, Critérios Comuns de Toxicidade (NCI-CTC)					
¹ Obstipação de Grau 2 NCI-CTC é definida pela necessidade de laxantes, de Grau 3 requer evacuação manual ou enema e de Grau 4 como obstrutiva ou megacólon tóxico. Mucosite de Grau 2 é definida como moderada, de Grau 3 como “grave” e de Grau 4 como “potencialmente fatal”.					
² Náuseas de Grau 3 NCI-CTC são definidas como ausência de ingestão significativa que necessita de fluidos intravenosos. Vômitos de Grau 3 como ≥ 6 episódios em 24 horas durante o pré tratamento; ou necessidade de fluidos intravenosos.					

Tabela 3: Ajustes de dose devido a toxicidade em pacientes com compromisso renal ou idosos				
Toxicidade	Ajuste da dose			
Dose inicial de vinflunina de 280 mg/m ²			Dose inicial de vinflunina de 250 mg/m ²	
(NCI CTC v 2.0)*	Primeiro acontecimento	2º acontecimento consecutivo	Primeiro acontecimento	2º acontecimento consecutivo
Neutropenia Grau 4 CAN<500/mm ³) > 7 dias	250 mg/m ²	Descontinuação definitiva do tratamento	225 mg/m ²	Descontinuação definitiva do tratamento
Neutropenia Febril (CAN<1.000/mm ³ e febre ≥ 38,5°C)				
Mucosite ou Constipação Grau 2 ≥ 5 dias ou Grau ≥ 3 qualquer duração ¹				
Qualquer outra toxicidade Grau ≥ 3 (grave ou potencialmente fatal) (exceto vômitos e náuseas ² de Grau 3)				
* Instituto Nacional do Câncer, Critérios Comuns de Toxicidade Versão 2.0 (NCI-CTC v 2.0)				
¹ Obstipação de Grau 2 NCI-CTC é definida pela necessidade de laxantes, de Grau 3 requer evacuação manual ou enema e de Grau 4 como obstrutiva ou megacólon tóxico. Mucosite de Grau 2 é definida como moderada, de Grau 3 como “grave” e de Grau 4 como “potencialmente fatal”.				
² Náuseas de Grau 3 NCI-CTC são definidas como ausência de ingestão significativa que necessita de fluidos Intravenosos. Vômitos de Grau 3 como ≥ 6 episódios em 24 horas durante o pré tratamento; ou necessidade de fluidos Intravenosos.				

Tabela 3: Ajustes de dose devido a toxicidade em pacientes com compromisso renal ou idosos.

Utilização em pediatria

Utilização em crianças – não há indicação relevante para utilização de Javlor em crianças.

Modo de administração

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

JAVLOR DEVE APENAS SER ADMINISTRADO POR VIA INTRAVENOSA.

JAVLOR DEVE SER ADMINISTRADO POR PERFUSÃO INTRAVENOSA DE 20 MINUTOS E NÃO POR BÓLUS INTRAVENOSO RÁPIDO.

Podem ser usados para administração de vinflunina tanto linhas periféricas como um cateter central. Quando perfundido através de uma veia periférica, a vinflunina pode induzir irritação venosa. No caso de veias pequenas ou esclerosadas, linfedema, punção venosa recente na mesma veia, pode ser preferível a utilização de um cateter central. Para evitar extravasamento é importante ter a certeza que a agulha está corretamente introduzida antes de começar a perfusão. Para uma correta lavagem da veia, a administração de Javlor diluído deve ser sempre seguida de pelo menos um volume igual de uma solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) ou uma solução para perfusão de glicose 50 mg/mL (5%).

Medicação concomitante recomendada

De forma a impedir a constipação, os laxantes e as medidas dietéticas incluindo hidratação oral são recomendados desde o dia 1 ao dia 5 ou 7 após cada administração de vinflunina.

Precauções especiais de eliminação e manuseio

Precauções gerais para a preparação e administração

A vinflunina é um medicamento citotóxico anticanceroso e, tal como com outros compostos potencialmente tóxicos, deve-se ter cuidado ao manusear Javlor. Deve ter-se em consideração o procedimento para a manipulação e eliminação apropriadas de medicamentos anticancerosos. Todos os procedimentos de transferência requerem adesão estrita às técnicas assépticas, que empregue preferencialmente uma câmara segura de fluxo de ar laminar vertical. Javlor solução para perfusão deve ser preparado e administrado apenas por pessoal devidamente treinado no manuseio de agentes citotóxicos. As profissionais de saúde grávidas não devem manusear Javlor. É recomendada a utilização de luvas, de óculos de proteção e de roupa protetora. Se a solução entrar em contato com a pele, esta deve ser lavada imediata e completamente com sabão e água. Se entrar em contato com membranas mucosas, as membranas devem ser completamente enxaguadas com água. A solução diluída deve ser protegida da luz até a administração.

Diluição do concentrado

O volume de Javlor (concentrado) que corresponde à dose calculada de vinflunina deve ser misturado em uma bolsa de 100 mL com solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Também pode ser usada uma solução para perfusão de glicose 50 mg/mL (5%).

Modo de administração

APENAS POR VIA INTRAVENOSA.

A ADMINISTRAÇÃO DE JAVLOR POR VIA INTRATECAL PODE SER FATAL.

APENAS PARA UTILIZAÇÃO ÚNICA.

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

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

Eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais para medicamentos citotóxicos.

9.REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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

As reações adversas estão listadas abaixo pela Classificação de Sistema Órgão, pela frequência e grau de gravidade (NCI CTC, versão 2.0). A frequência das reações adversas é definida usando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

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

Reações adversas em todas as indicações

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

Doenças do sangue e do sistema linfático

A neutropenia de Grau 3/4 foi observada em 43,8% dos pacientes. A anemia grave e a trombocitopenia foram menos frequentes (respectivamente 8,8 e 3,1%). A neutropenia febril definida como $CAN < 1.000/mm^3$ e febre $\geq 38,5^\circ C$ de origem desconhecida sem infecção documentada clínica e microbiologicamente (NCI CTC versão 2.0) foi observado em 5,2% dos pacientes. A infecção com neutropenia de Grau 3/4 foi observada em 2,8% dos pacientes. Um total de 8 pacientes (0,6 % da população tratada) morreu de infecção como uma complicação que ocorreu durante a neutropenia.

Doenças gastrointestinais

A constipação é um efeito da classe dos alcaloides da vinca: 11,8% dos pacientes sofreram constipação grave durante o tratamento com vinflunina. O íleo de Grau 3/4 notificado em 1,9% dos pacientes era reversível quando controlado por cuidados médicos. A constipação é controlada por cuidados médicos.

Doenças do sistema nervoso

A neuropatia sensorial periférica é um efeito da classe dos alcaloides da vinca. O Grau 3 foi vivenciado por 0,6% pacientes. Todos resolveram durante o estudo.

Casos raros de Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível foram reportados (vide item 5 – Síndrome da Encefalopatia Posterior Reversível).

Doenças cardiovasculares

Os efeitos cardíacos são um efeito conhecido da classe dos alcaloides da vinca. O enfarte ou a isquemia do miocárdio foram vivenciados por 0,5% dos pacientes e a maioria deles tinha fatores pré-existent de doença ou de risco cardiovascular. Um paciente morreu após um enfarte do miocárdio e outro devido a uma parada cardiorrespiratória. Foram observados alguns casos de prolongamento do intervalo QT após a administração de vinflunina.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

A dispneia ocorreu em 3,2% dos pacientes, mas foi raramente grave (Grau 3/4: 1,2%). Foi notificado broncoespasmo num paciente tratado com vinflunina para outra patologia que não a indicada.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Classificação Sistema Órgão	Frequência	Reações adversas	Pior Grau NCI por paciente (%)	
			Todos os Graus	Grau 3-4
Infecções e infestações	Frequentes	Infecção neutropênica	2,4	2,4
		Infecções (viral, bacteriana, fúngica)	7,6	3,6
	Pouco Frequentes	Sepsis neutropênica	0,2	0,2
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas	Pouco Frequentes	Dor Tumoral ^a	0,2	0,2
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Neutropenia	79,6	54,6
		Leucopenia	84,5	45,2
		Anemia	92,8	17,3
		Trombocitopenia	53,5	4,9
	Frequentes	Neutropenia febril	6,7	6,7
Doenças do sistema imunológico	Frequentes	Hipersensibilidade	1,3	0,2
Doenças Endócrinas	Pouco Frequentes	Síndrome de Secreção Inadequada do Hormônio Antidiurético (SSIHAD) ^a	0,4 ^b	0,4 ^b
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hiponatremia	39,8	11,7
	Frequentes	Diminuição do Apetite	34,2	2,7
		Desidratação	4,4	2,0
Perturbações psiquiátricas	Frequentes	Insônia	5,1	0,2
Doenças do sistema nervoso	Muito Frequentes	Neuropatia sensorial periférica	11,3	0,9
	Frequentes	Síncope	1,1	1,1
		Cefaléia	6,2	0,7
		Tontura	5,3	0,4
		Nevralgia	4,4	0,4
		Disgeusia	3,3	0
		Neuropatia	1,3	0
	Pouco frequentes	Neuropatia motora periférica	0,4	0
Distúrbios oculares	Raros	Síndrome de Encefalopatia Posterior Reversível ^a	0,03 ^b	0,03 ^b
	Pouco frequentes	Perturbação visual	0,4	0
Alterações do ouvido e do labirinto	Frequentes	Otalgia	1,1	0
	Pouco frequentes	Vertigem	0,9	0,4
		Acufenos	0,9	0
Cardiopatias	Frequentes	Taquicardia	1,8	0,2
	Pouco frequentes	Isquemia do miocárdio	0,7	0,7
		Enfarte do miocárdio	0,2	0,2
		Hipertensão	3,1	1,6
Vasculopatias	Frequentes	Trombose venosa	3,6	0,4
		Flebite	2,4	0
		Hipotensão	1,1	0,2

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispnéia	4,2	0,4
		Tosse	2,2	0
	Pouco frequentes	Síndrome de insuficiência respiratória aguda	0,2	0,2
		Dor faringo- laríngea	0,9	0
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Constipação	54,9	15,1
		Dor abdominal	21,6	4,7
		Vômitos	27,3	2,9
		Náuseas	40,9	2,9
		Estomatite	27,1	2,7
		Diarréia	12,9	0,9
	Frequentes	Ileus	2,7	2,2
		Disfagia	2,0	0,4
		Alterações bucais	4,0	0,2
		Dispepsia	5,1	0,2
	Pouco frequentes	Odinofagia	0,4	0,2
		Alterações gástricas	0,8	0
		Esofagite	0,4	0,2
		Alterações gengivais	0,7	0
Afecção dos tecidos cutâneo e subcutâneo	Muito frequentes	Alopécia	28,9	NA
	Frequentes	Rash	1,8	0
		Urticária	1,1	0
		Prurido	1,1	0
		Hiperidrose	1,1	0
	Pouco frequentes	Pele seca	0,9	0
		Eritema	0,4	0
Afecções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	Muito frequentes	Mialgia	16,7	3,1
	Frequentes	Artralgia	7,1	0,4
		Dor lombar	4,9	0,4
		Dor maxilar	5,6	0,0
		Fraqueza Muscular	1,8	0,7
		Dor nas extremidades	2,4	0
		Dor óssea	2,9	0
		Dor musculoesquelética	2,7	0,2
	Pouco frequentes	Insuficiência renal	0,2	0,2
Doenças renais e urinárias Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Astenia/fadiga	55,3	15,8
		Reação no local da injeção	26,4	0,4
		Febre	11,7	0,4
	Frequentes	Dor no peito	4,7	0,9
		Arrepios	2,2	0,2
		Dor	3,1	0,2
		Edema	1,1	0
	Pouco frequentes	Extravasamento	0,7	0
Investigação	Muito frequentes	Diminuição de peso	24,0	0,4
	Pouco frequentes	Aumento de transaminases	0,4	0
		Aumento de peso	0,2	0

^aReações Adversas reportadas de experiências pós-comercialização.

^bFrequência calculada com base de estudos clínicos não-TCCU (Tumores de Célula de Transição do Trato Urinário).

10.SUPERDOSE

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

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III-DIZERES LEGAIS

JAVLOR® 50 mg - Reg. MS nº 1.0162.0251.001-1

JAVLOR® 250 mg - Reg. MS nº 1.0162.0251.003-6

Farmacêutico Responsável:

Caroline Alves de Oliveira Accon Soares

CRF-RJ 17051

Importado e distribuído por:

Laboratórios Pierre Fabre do Brasil Ltda.

Rodovia BR 040, Km 37 - Areal - RJ - Brasil

CNPJ: 33.051.491/0001-59

SAC 0800 021 8150

Fabricado por:

FAREVA PAU 1

Avenue du Béarn, 64320 Idron – França

N.º do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

Uso restrito a hospitais.

Uso profissional.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em: 15/03/2021.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/03/2021	-	1470 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	15/03/2021	-	1470 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	15/03/2021	Apresentação Composição (alteração DCB) Itens 4,7, 8 e 9 Dizeres Legais	VP/VPS	25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 2 ML 25 MG/ML SOL DIL INFUS CT FA VD TRANS X 10 ML