



Per Postzustellungsurkunde
Pierre Fabre Pharma GmbH
Jechtinger Str. 13
79111 Freiburg

ADDRESS Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TELEPHONE +49 (0)228 99 307-0
TELEFAX +49 (0)228 99 307-5207
E-MAIL poststelle@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

**Antrag vom 05.08.2021 auf Erteilung einer Gestattung gemäß
§§ 10 Absatz 1a und 11 Absatz 1c Arzneimittelgesetz (AMG) –
Einfuhr und Inverkehrbringen von Javlor 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer
Infusionslösung**

| Arzneimittelbezeichnung | Zulassungsinhaber | Zulassungsnummer |
|--|--------------------------------|-------------------------|
| Javlor 25mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung | Pierre Fabre Médicament | EU/1/09/550/005 |

Sehr geehrte Damen und Herren,

auf Ihren mit E-Mail vom 05. August 2021 gestellten Antrag ergeht folgender

BESCHEID:

1. Es wird im Einzelfall gestattet, dass das o. g. Arzneimittel mit der für den russischen Markt bestimmten und damit mit einer Kennzeichnung bzw. Packungsbeilage in einer anderen als der deutschen Sprache in den Verkehr gebracht wird.
2. Diese Gestattung ist befristet bis zum 01. April 2022.

Begründung:

Zu 1.

Nach §§ 10 Absatz 1a und 11 Absatz 1c AMG kann die zuständige Bundesoberbehörde im Fall eines drohenden oder bestehenden Versorgungsengpasses auf Antrag des Zulassungsinhabers im Einzelfall gestatten, dass ein Arzneimittel, das durch Ärzte unmittelbar an Patienten angewendet wird, befristet mit einer Kennzeichnung und Packungsbeilage in einer anderen als der deutschen Sprache in den Verkehr gebracht wird.

Diese Voraussetzungen sind vorliegend erfüllt.

Bei der von Ihnen mit dem Antrag vorgelegten und für den russischen Markt bestimmten Kennzeichnung/Packungsbeilage handelt es sich um eine Kennzeichnung/Packungsbeilage in einer anderen als der deutschen Sprache. Die für den russischen Markt vorgesehene Ware ist mit der in Deutschland vertriebenen Ware identisch.

Javlor 25mg/ml ist zugelassen für die Indikation

- Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung

Im Rahmen der durch das BfArM aktuell durchgeführten Sachverhaltsermittlung wurde ein drohender versorgungsrelevanter Lieferengpass festgestellt. Das Inverkehrbringen der in Rede stehenden Ware dient der Sicherstellung der Patientenversorgung.

Je nach Patient können laut aktueller Behandlungsleitlinien auch andere neuere Therapieoptionen, wie z.B. Immuntherapien oder andere Zytostatika in Monochemotherapie in der Zweitlinientherapie des Blasenkarzinoms verwendet werden. Patienten jedoch, die bereits mit Vinflunin in einem Therapieschema begonnen haben, können nicht risikolos auf einen anderen Arzneistoff wechseln. Gleiches gilt, wenn die möglichen Alternativen in Zweitlinie bereits ausgeschöpft sind.

Zu 2.

Die Befristung erfolgt antragsgemäß, stützt sich auf §§ 10 Absatz 1a und § 11 Absatz 1c AMG. und ist im genannten Zeitraum erforderlich, um den drohenden Versorgungsengpass mit dem o. g. Arzneimittel auf dem deutschen Markt abzuwenden. Nach derzeitigem Sachstand ist ab April 2022 wieder von einem regulären Vertrieb von Ware in deutscher Aufmachung auszugehen.

Hinweis:

Es wird empfohlen, aus Gründen der Nachvollziehbarkeit und Transparenz ein offizielles Informationsschreiben jeder Lieferung beizufügen.

Rechtsbehelfsbelehrung:

Gegen diesen Bescheid kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Widerspruch erhoben werden. Der Widerspruch ist bei dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn einzulegen.

Bonn, 12. August 2021

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Michael Horn

Anlagen

- Gebrauchsinformation – in russischer Aufmachung
- Äußere Umhüllung – in russischer Aufmachung

| | | | |
|--|-----------------------|------------------------------|--|
| Nom du laboratoire : PIERRE FABRE | Code article : 319826 | Edition du : 11/10/2017 | |
| Nom du document : PROS JAVOR 2 ML - 10 ML RU | Couleurs : Noir | Format ouvert : 420 x 297 mm | |
| Ro ou Ro/Vo : Recto/Verso | BAT N° : 1 | Format plié : 70 x 46 mm | |

BAT ER-474 LE 13/10/2017

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного
препарата

25 мг/мл
Жавлор

(наименование лекарственного препарата)

Регистрационный номер: ЛП-001721

Торговое наименование препарата: Жавлор

Международное непатентованное наименование:
винфлунин

Лекарственная форма: концентрат для
приготовления раствора для инфузий

Состав:

| Название вещества | Дозировка на флакон | | |
|--|---------------------|--------------|---------------|
| | 50 мг /2мл | 100 мг /4 мл | 250 мг /10 мл |
| <i>Активное вещество:</i> Винфлунина дитартрат (в пересчете на винфлунин основание) | 68,35 мг | 136,70 мг | 341,75 мг |
| <i>Вспомогательное вещество:</i> Вода для инъекций | до 2 мл | до 4 мл | до 10 мл |

Описание:

прозрачный раствор от бесцветного до светло желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:
противоопухолевое средство - алкалоид

Код АТХ: L01CA05

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Винфлунин оказывает цитостатическое действие, связанное с ингибированием полимеризации тубулина в процессе клеточного митоза.

Фармакокинетика

Винфлунин демонстрирует линейную фармакокинетику при назначении в стандартных дозировках (от 30 мг/м² до 400 мг/м²).

Экспозиция винфлунина в крови – площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) значимо коррелирует со степенью тяжести лейкопении, нейтропении и выраженностью астенизации пациента.

Распределение

Винфлунин умеренно связывается с белками плазмы крови (67,2±1,1%), соотношение концентраций между плазмой и общим объемом крови составляет 0,8±0,12.

Связь с белками осуществляется, главным образом, с липопротеинами высокой плотности и сывороточным альбумином, не достигает насыщения в диапазоне терапевтических концентраций препарата. Взаимодействие

с альфа-1-кислым гликопротеином и тромбоцитами незначительно (<5%). Предельный объем распределения составляет 2422 ± 676 л (около 35 л/кг), что подтверждает широкое распределение препарата в тканях.

Метаболизм

Основным активным метаболитом в крови является 4-О-деацетилвинфлунин, образующийся в результате действия различных эстераз. Все другие идентифицированные метаболиты образуются под воздействием изофермента цитохром CYP3A4.

Выведение

Период полувыведения винфлунина (T_{1/2}) равен 40 ч.

Образование и выведение метаболита 4-О-деацетилвинфлунина происходит медленнее, его период полувыведения (T_{1/2}) составляет приблизительно 120 ч.

Выделение винфлунина и его метаболитов происходит с калом (2/3) и мочой (1/3).

Показания к применению

Монотерапия взрослых пациентов с распространенным или метастатическим уротелиальным переходо-клеточным раком после терапии препаратами платины, не давшей положительного результата.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу либо к алкалоидам барвинки;
- инфекционные заболевания в течение 2-х недель до начала терапии или текущие тяжелые инфекционные заболевания;
- абсолютное число нейтрофилов в крови менее 1,5 x 10⁹/л (1,500 клеток/мкл) при первом введении препарата и менее 1,0 x 10⁹/л (1,000 клеток/мкл) при последующих введениях препарата или число тромбоцитов в крови менее 100 x 10⁹/л (100,000 клеток/мкл);
- печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести;
- беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Синдром врожденного удлинения интервала Q-T, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, стенокардия, брадикардия). Электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии). Одновременный прием лекарственных средств удлиняющих интервал Q-T (в том числе антиаритмические IA и III классов). Синдром задней обратной энцефалопатии (ЗОЭ).

Печеночная недостаточность средней степени тяжести (стандартная доза препарата Жавлор должна быть уменьшена).

Почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (стандартная доза препарата Жавлор должна быть уменьшена).

Возраст 75 лет и старше (рекомендуемые стандартные дозы препарата Жавлор должны быть уменьшены).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат Жавлор не должен использоваться во время беременности в связи с потенциальным риском для эмбриона и плода.

Грудное вскармливание во время терапии препаратом Жавлор противопоказано. Пациентам, планиующим рождение детей после окончания терапии, рекомендуется генетическая консультация.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Рекомендованная доза составляет 320 мг/м² винфлунина в виде внутривенной инфузии в течение 20 минут 1 раз в 3 недели.

При оценке общего состояния по шкале WHO/ECOG 0 или 1, и после предварительного облучения области таза, лечение следует начинать с дозы 280 мг/м². При отсутствии гематологической токсичности в течение первого цикла, требующей отсрочки лечения или уменьшения дозы, дозу необходимо увеличивать до 320 мг/м² для последующих циклов (1 раз в 3 недели).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендуется использовать следующие дозы:
• у пациентов с протромбиновым индексом более 70% и, как минимум, с одним из следующих

показателей:

концентрация общего билирубина превышает верхнюю границу нормы (ВГН) не более чем в 1,5 раза;

и/или активность трансаминаз более чем в 1,5 раза превышает ВГН, но не более чем в 2,5 раза; и/или активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) превышает ВГН, но не более чем в 5 раз; или активность трансаминаз превышает ВГН от 2,5 раз (до 5 раз только при наличии метастазов в печени) - коррекция дозы не требуется, рекомендованная доза винфлунина составляет 320 мг/м² (1 раз в 3 недели);

• у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью) или у пациентов с протромбиновым индексом ≥ 60% и концентрацией общего билирубина более чем в 1,5 раза превышающим ВГН, но не более чем в 3 раза и одним из следующих показателей:
активностью трансаминаз, превышающей ВГН; и/или активностью ГГТ, превышающей ВГН более чем в 5 раз - рекомендованная доза винфлунина составляет 250 мг/м² (1 раз в 3 недели);

Таблица 1. Временное приостановление или прекращение лечения в случае проявления токсичности

| Виды токсичности | День планируемой инфузии |
|--|--|
| Нейтропения (ANC* < 1,0 x 10 ⁹ /л) или Тромбоцитопения (тромбоцитов < 100 x 10 ⁹ /л) | • Приостановление лечения до восстановления (ANC ≥ 1,0 x 10 ⁹ /л и тромбоцитов ≥ 100 x 10 ⁹ /л), при необходимости корректировать дозу (см. таблицу 2); • Прекращение лечения, если показатели не пришли в норму в течение 2-х недель |
| Органотоксичность: умеренная, тяжелая или угрожающая жизни | • Приостановление лечения до уровня слабой или нулевой токсичности, или до исходного уровня (см. таблицу 2); • Прекращение лечения, если снижение степени токсичности не произошло в течение 2-х недель |
| Ишемия миокарда у пациентов, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда или стенокардию | • Прекращение лечения |

* ANC - абсолютное число нейтрофилов

Таблица 2. Коррекция дозы в случае проявления токсичности

| Виды токсичности (NCI CTC v. 2.0)* | Режим дозирования | | | | | |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--|
| | Начальная доза 320 мг/м ² | | | Начальная доза 280 мг/м ² | | |
| | первый эпизод токсичности | второй последующий эпизод токсичности | третий последующий эпизод токсичности | первый эпизод токсичности | второй последующий эпизод токсичности | |
| Нейтропения 4 степени (ANC < 0,5 x 10 ⁹ /л > 7 дней) | | | | | | |
| Фебрильная нейтропения (ANC < 1,0 x 10 ⁹ /л и температура тела ≥ 38,5°C) | | | | | | |
| Мукозит или запор 2 степени продолжительностью более 5 дней или 3-4 степени любой продолжительности ¹ | 280 мг/м ² | 250 мг/м ² | прекращение лечения | 250 мг/м ² | прекращение лечения | |
| Любая другая токсичность 3 или 4 степени (кроме тошноты или рвоты 3 степени) ² | | | | | | |

* Национальный институт исследования рака, Общий критерий токсичности (NCI-CTC).

¹ При запоре 2 степени по NCI CTC требуется использование слабительных средств, 3 степень является непроходимостью, требующей эвакуации содержимого кишечника методом ручного пособия или с использованием клизмы, при 4 степени имеется обструкция или токсический мегаколон. Мукозит 2 степени считается «умеренным», 3 степени – «тяжелым», 4 степени – жизнеугрожающим.

² Тошнота 3 степени по NCI CTC определяется как незначительная, не требует внутривенного введения жидкости. Рвота 3 степени ≥ 6 раз в сутки требует премедикации или необходимости внутривенного введения жидкости.

• у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) или у пациентов с протромбиновым индексом ≥ 50%;

и если концентрация билирубина превышает ВГН более чем в 3 раза; и активность трансаминаз и ГГТ превышает ВГН - рекомендованная доза винфлунина составляет 200 мг/м² (1 раз в 3 недели).

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) или у пациентов с протромбиновым индексом < 50% либо с концентрацией билирубина, превышающей ВГН более чем в 5 раз, или с активностью трансаминаз, превышающей ВГН более чем в 2,5 раза (от 5 и более раз только при наличии метастазов в печени), или с активностью ГГТ, превышающей ВГН более чем в 15 раз, исследование винфлунина не проводилось.

Пациенты с нарушением функции почек

В клинических исследованиях у пациентов с клиренсом креатинина > 60 мл/мин использовались стандартные дозы.

Для пациентов с нарушением функции почек средней тяжести (клиренс креатинина 40-60 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 280 мг/м² (1 раз в 3 недели).

Для пациентов с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина 20-39 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 250 мг/м² (1 раз в 3 недели).

Для последующих циклов лечения доза должна быть скорректирована в зависимости от токсичности (см. таблицу 3).

Пожилые пациенты (75 лет и старше):

- для пациентов моложе 75 лет не требуется коррекция дозы;

- для пациентов от 75 до 79 лет рекомендуемая доза составляет 280 мг/м² (1 раз в 3 недели);

- для пациентов от 80 лет и старше рекомендуемая доза составляет 250 мг/м² (1 раз в 3 недели).

Для последующих циклов лечения доза должна

быть скорректирована в зависимости от токсичности.

Применение в педиатрии

Нет опыта применения препарата Жавлор у детей.

Разведение концентрата

Для разведения концентрата используют 0,9 % раствор натрия хлорида для инфузий либо 5 % раствор декстрозы для инфузий. Объем концентрата, соответствующий рассчитанной дозе винфлунина, разводят в 100 мл растворителя в инфузионном мешке.

Приготовленный раствор необходимо защищать от воздействия света до начала процедуры введения.

Метод введения

• в инфузионной системе два инфузионных мешка:

№1: 500 мл инфузионный мешок с 0,9 % раствором натрия хлорида для инфузий или 5 % раствором декстрозы для инфузий;

№2: 100 мл инфузионный мешок с приготовленным раствором препарата Жавлор;

- необходимо обеспечить венозный доступ в области вены верхней части предплечья или центральной вены руки, следует избегать введения препарата в вену тыльной части руки и в вены, расположенные близко к суставам;
- инфузию начинают с введения 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий или 5 % раствора декстрозы для инфузий;
- инфузию препарата Жавлор проводят в течение 20 минут;
- во время проведения инфузии необходимо часто проверять проходимость венозного протока и тщательно соблюдать меры по предотвращению экстравазации;
- после введения раствора препарата Жавлор, вводят оставшиеся 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инфузий или 5 % раствора декстрозы для инфузий (скорость потока 300 мл/ч).


Таблица 3. Коррекция дозы в случае проявления токсичности у пациентов с нарушениями функции почек или у пожилых пациентов

| Виды токсичности (NCI CTC v. 2.0)* | Режим дозирования | | | |
|--|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | Начальная доза 280 мг/м ² | | Начальная доза 250 мг/м ² | |
| | первый эпизод токсичности | второй последующий эпизод токсичности | первый эпизод токсичности | второй последующий эпизод токсичности |
| Нейтропения 4 степени (ANC < 0,5 x 10 ⁹ /л > 7 дней) | | | | |
| Фебрильная нейтропения (ANC < 1,0 x 10 ⁹ /л и температура тела ≥ 38,5°C) | | | | |
| Мукозит или запор 2 степени продолжительностью более 5 дней или 3-4 степени любой продолжительности ¹ | 250 мг/м ² | прекращение лечения | 225 мг/м ² | прекращение лечения |
| Любая другая токсичность 3 или 4 степени (кроме тошноты или рвоты 3 степени) ² | | | | |

* Национальный институт исследования рака, Общий критерий токсичности (NCI-CTC).

¹ При запоре 2 степени по NCI CTC требуется использование слабительных средств, 3 степень является непроходимостью, требующей эвакуации содержимого кишечника методом ручного пособия или с использованием клизмы, при 4 степени имеется обструкция или токсический мегаколон. Мукозит 2 степени считается «умеренным», 3 степени – «тяжелым», 4 степени – жизнеугрожающим.

² Тошнота 3 степени по NCI CTC определяется как незначительная, не требует внутривенного введения жидкости. Рвота 3 степени ≥ 6 раз в сутки требует премедикации или необходимости внутривенного введения жидкости.

| | | | |
|--|-----------------------|------------------------------|--|
| Nom du laboratoire : PIERRE FABRE | Code article : 319826 | Edition du : 11/10/2017 |  |
| Nom du document : PROS JAVOR 2 ML - 10 ML RU | Couleurs : Noir | Format ouvert : 420 x 297 mm | |
| Ro ou Ro/Vo : Recto/Verso | BAT N° : 1 | Format plié : 70 x 46 mm | |

Побочное действие

Побочные реакции систематизированы по системно-органным классам и перечислены в соответствии со следующей градацией: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$) частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто: инфекционные заболевания на фоне нейтропении, инфекционные осложнения (вирусные, бактериальные, грибковые); нечасто: бактериальный сепсис на фоне нейтропении.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень часто: нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения;
часто: фебрильная нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы:
часто: гиперчувствительность.

Нарушения со стороны метаболизма:
очень часто: гипонатриемия, снижение аппетита;
часто: обезвоживание.

Нарушения психики:
часто: бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы:
очень часто: периферическая сенсорная нейропатия;

часто: обмороки, головная боль, головокружение, невралгия, нарушение вкусовосприятия, нейропатия;
нечасто: периферическая моторная нейропатия;
редко: синдром задней обратимой энцефалопатии^а.

Нарушения со стороны органа зрения:
нечасто: нарушения зрительного восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:
часто: боль в ухе;
нечасто: головокружение, ощущение звона в ушах.

Нарушения со стороны сердца:
часто: тахикардия;
нечасто: ишемия миокарда, инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов:
часто: повышение артериального давления, венозный тромбоз, флебит, снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:
часто: одышка, кашель;
нечасто: острый респираторный дистресс-синдром, боли в области гортани и глотки.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:
очень часто: запор, боль в животе, рвота, тошнота, стоматит, диарея;
часто: кишечная непроходимость, дисфагия, нарушения слизистой оболочки полости рта, диспепсия;
нечасто: боль при глотании, гастрит, эзофагит, гингивит.

Нарушения со стороны эндокринной системы:
нечасто: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)^а.

Новообразования: доброкачественные, злокачественные и неизвестной этиологии
нечасто: болезненность в области опухоли^а.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:
очень часто: алопеция;
часто: кожные реакции (сыпь, крапивница), зуд, гипергидроз;
нечасто: эритема, сухость кожных покровов.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:
очень часто: миалгия;
часто: мышечная слабость, артралгия, костно-мышечные боли различной локализации, боль в грудной клетке, боль в спине, боль в челюсти, боль в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:
нечасто: почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:
очень часто: астения, чувство усталости, реакция в месте введения, повышение температуры тела;
часто: боль в грудной клетке, озноб, боль и/или отек в месте введения;
нечасто: экстравазация.

Лабораторные и инструментальные данные:
очень часто: снижение массы тела;
нечасто: повышение активности трансаминаз, повышение массы тела.

Примечание:
^а нежелательная реакция, зарегистрированная после выпуска препарата на рынок.

Передозировка
Основным токсическим эффектом вследствие передозировки является подавление функции костного мозга с риском последующего развития тяжелой инфекции. Специфический антидот не известен. В случае передозировки необходимо госпитализировать пациента и тщательно контролировать функции жизненно важных органов. Должны быть предприняты соответствующие меры такие как, переливание крови, введение антибиотиков, факторов роста.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия
Исследования *in vitro* показали, что винфлунин не оказывает индуцирующего влияния на активность CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4 изоферментов и не оказывает ингибирующего влияния на активность CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4 изоферментов. Исследования *in vitro* показали, что винфлунин, как и другие алкалоиды барвинка, является субстратом для Pgp, но с меньшим сродством, поэтому риск возникновения клинически значимого взаимодействия маловероятен. При совместном применении винфлунина с цисплатином, карбоплатином, капецитабином или гемцитабином не наблюдалось фармакокинетических взаимодействий препаратов. При совместном применении винфлунина с доксорубицином не наблюдалось фармакокинетических взаимодействий препаратов, однако данная комбинация связана с повышенным риском развития гематологической токсичности.

Совместное применение с кетоконазолом (в дозировке 400 мг внутрь один раз в течение 8 дней) приводит к увеличению экспозиции винфлунина в крови (на 30%) и к увеличению экспозиции его метаболита 4-О-деацетил-винфлунина (на 50%). Следует избегать совместного применения винфлунина и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (ритонавир, кетоконазол, итраконазол, сок грейпфрута) или его индукторов (рифампицин, трава зверобоя продырявленного), так как эти вещества могут изменять концентрацию винфлунина. Следует избегать совместного применения с препаратами, удлиняющими интервал Q-T/Q-Tc. Совместное применение с опиоидами увеличивает риск возникновения запоров. Отмечалось фармакокинетическое взаимодействие между винфлунином и липосомальным доксорубицином, что вызывало 15% - 30% увеличение экспозиции винфлунина и уменьшение в 2-3 раза площади под кривой «концентрация-время» (AUC) доксорубицина, при этом концентрации метаболита доксорубицинола не изменялись. Исследования *in vitro* показали, что такие изменения могут быть обусловлены поглощением винфлунина липосомами и измененным распределением обоих соединений в крови. Таким образом, комбинации такого типа следует использовать с осторожностью. Возможное взаимодействие винфлунина с паклитакселом и доцетакселом (CYP3 субстраты) было изучено в исследовании *in-vitro* (незначительное ингибирование метаболизма винфлунина), но специальных клинических исследований по взаимодействию с этими препаратами не проводилось.

Особые указания
Винфлунин предназначен **исключительно для внутривенного введения.**

Инtrateкальное введение приводит к летальному исходу, категорически запрещено!
Лечение винфлунином следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами. Терапию проводят под строгим гематологическим контролем, определяя число лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, а также концентрацию гемоглобина перед каждой очередной инфузией.

После введения винфлунина отмечалось несколько случаев удлинения интервала Q-T, что повышает риск развития желудочковой аритмии. Несмотря на то, что при применении винфлунина желудочковые аритмии не наблюдались, винфлунин следует использовать с осторожностью у пациентов с риском развития проаритмии (например, сердечная недостаточность, удлинение интервала Q-T в анамнезе, гипокалиемия). Не рекомендуется одновременный прием двух или более препаратов удлиняющих интервал Q-T/Q-Tc. Особую осторожность следует проявлять, когда винфлунин вводится пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Могут возникать ишемические сердечно-сосудистые осложнения, особенно у пациентов, у которых имеется основное сердечно-сосудистое заболевание. Пациенты,

получающие винфлунин, должны тщательно наблюдаться врачами на предмет развития сердечно-сосудистых осложнений. Следует регулярно выполнять тщательный анализ соотношения между риском и пользой. Следует рассматривать возможность отмены винфлунина пациентам, у которых возникла ишемия миокарда. После введения винфлунина наблюдались случаи синдрома задней обратимой энцефалопатии (ЗОЭ). Типичные клинические симптомы в разной степени включают следующие проявления: неврологические (головные боли, спутанность сознания, судорожные припадки, зрительные расстройства), системные (артериальная гипертензия) и желудочно-кишечные (тошнота, рвота). Радиологические признаки состоят в наличии изменений в белом веществе задних отделов головного мозга. У пациентов с появившимися симптомами ЗОЭ следует контролировать артериальное давление. Для подтверждения диагноза рекомендуется сделать томографию головного мозга. Клинические и радиологические признаки, как правило, обратимы и быстро исчезают после отмены препарата. Следует рассматривать возможность отмены винфлунина у пациентов, у которых появились неврологические признаки ЗОЭ. После введения винфлунина наблюдалась выраженная гипонатриемия, включая случаи, возникающие из-за синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ). Поэтому, рекомендуется регулярный мониторинг уровня натрия в сыворотке крови во время лечения винфлунином. С целью предотвращения запоров, с первого по пятый или седьмой день после каждого применения винфлунина следует применять слабительные средства, а также диету богатую клетчаткой и обильное питье. Пациентам с высоким риском запоров (одновременный прием опиатов, перитонеальная карцинома, новообразования органов брюшной полости, предшествующая обширная полостная операция) следует назначать осмотические слабительные средства один раз в сутки утром перед завтраком с 1 по 7 день после применения винфлунина. При наличии запора 2 степени, который требует применения слабительных средств не менее 5 дней или при запоре ≥ 3 степени любой продолжительности следует корректировать дозу винфлунина (см. Таблицу 2 раздела «Способ применения и дозы»). Запор 3 степени является непроходимостью, требующей эвакуации содержимого кишечника методом ручного пособия или с использованием клизмы, при 4 степени имеется обструкция или токсический мегаколон. При желудочно-кишечной токсичности ≥ 3 степени (исключая рвоту и тошноту) или при мукозите (2 степени в течение 5 дней и более, или при ≥ 3 степени любой продолжительности) требуется коррекция дозы. 2 степень является «средней», 3 степень – «тяжелая», а 4 степень – «жизнеугрожающая» (см. Таблицу 2 раздела «Способ применения и дозы»). Препарат следует вводить в крупную вену, предпочтительно в области вены верхней части предплечья или центральной вены руки.

При введении препарата через периферическую вену винфлунин может вызвать ее флебит. Во избежание экстравазации или кровоизлияния необходимо удостовериться в правильном введении иглы перед началом инфузии. При венах малого диаметра или венах с уплотненной стенкой, лимфатическом отеке или недавнем проколе этой же вены, предпочтительнее использовать центральный катетер. Мужчины и женщины должны использовать надежные методы контрацепции в период лечения, а также в течение трех месяцев после окончания терапии. Вследствие возможности необратимой потери фертильности, в результате лечения винфлунином, пациентам должна быть дана рекомендация по консервации спермы до начала курса лечения.

Общие меры предосторожности при приготовлении и применении.

Приготовление и введение раствора производит медицинский персонал, должным образом обученный обращению с цитотоксическими веществами. Все процедуры по приготовлению раствора для инфузий требуют соблюдения асептических условий. Медицинскому персоналу рекомендуется использовать перчатки, защитные очки и защитную одежду. При попадании раствора препарата на кожу необходимо немедленно тщательно промыть их с мылом и водой. При попадании раствора препарата на слизистые оболочки необходимо немедленно тщательно промыть их водой. Беременным запрещено работать с винфлунином.

Утилизация
Препарат предназначен для разового использования. Весь неиспользованный материал и отходы необходимо утилизировать в соответствии с требованиями по обращению с цитотоксическими лекарственными препаратами.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами
Пациентам не следует управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации, внимания и быстроты психомоторных реакций, если они испытывают побочные реакции способные повлиять на выполнение этой деятельности (например, часто возникающая усталость, головокружение, обморок).

Форма выпуска
Концентрат для приготовления раствора для инфузий 25 мг/мл.
По 50 мг/2 мл, 100 мг/4 мл, 250 мг/10 мл во флаконы бесцветного стекла с пробкой черного цвета из хлорбутила или ламинированной резиновой пробкой серого цвета, укупоренные алюминиевыми колпачками серого цвета, с пластмассовой защитной крышкой типа «flir – off» желтого цвета для флакона 50 мг/2 мл, розового цвета для флакона 100 мг/4 мл, оранжевого цвета для флакона 250 мг/10 мл. 1 флакон в пластиковом поддоне вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения
При температуре от +2° до +8° С в защищенном от света месте.
Хранить в недоступном для детей месте.

Хранение во время транспортировки
Во время транспортировки препарата допускается его хранение при температуре до +30° С в защищенном от света месте не более 7 дней.

Срок годности
3 года.
Не применять после даты истечения срока годности.

Хранение готового раствора для инфузий
С микробиологической точки зрения готовый раствор для инфузий препарата Жавлор следует использовать **немедленно**. Если препарат не был введен немедленно, медицинский работник берет на себя ответственность за условия и продолжительность его хранения до введения. Длительность такого хранения не должна превышать 24 ч при температуре от +2° до +8°С в защищенном от света месте.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение
Пьер Фабр Медикамент, Франция
45, площадь Абель Ганс, 92100 Булонь, Франция

Наименование и адрес производителя лекарственного препарата:
Пьер Фабр Медикамент Продакшн, Франция
Юридический адрес:
45, площадь Абель Ганс, 92100 Булонь, Франция
Адрес производственной площадки:
предприятие Акитэн Фарм Интернэшнл 1, Авеню дю Берн, 64320 Идрон, Франция

Наименование и адрес организации для приема претензий:
ООО "Пьер Фабр"
119435, Москва, Саввинская наб., 15
Тел.: +7 (495) 789 -95-33
Факс: +7 (495) 789-95-34
e-mail: info.pfrussia@pierre-fabre.com





750_735084_JAVLOR_10ML_750_735084 20/12/16 12:20 Paq



Жавлор^{25 мг/мл}
винфлунин

10 мл
**концентрат для
приготовления
раствора для инфузий**

СТЕРИЛЬНО

735084

Пьер Фабр Медикамент Продакшн,
Франция

250 мг/10 мл



BAT YL/001 LE 02/01/2017