Жавлор



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички
Госреестр Википедия
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий	**1 мл**
винфлунин	25 мг

2 мл - флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.
4 мл - флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.
10 мл - флаконы стеклянные (1) - пачки картонные.

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/м^2 до 400 мг/м^2).

Экспозиция винфлунина в крови - AUC значимо коррелирует со степенью тяжести лейкопении, нейтропеиии 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 линопротеинами высокой плотности и сывороточным альбумином, не достигает насыщения в диапазоне терапевтических концентраций препарата. Взаимодействие с альфа-1-кислым гликопротеином и тромбоцитами несущественно (<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

$T_{1/2}$ винфлунина равен 40 ч.

Образование и выведение метаболита 4-O-деацетилвинфлунина происходит медленнее, его $T_{1/2}$ 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 переходно-клеточным раком после терапии препаратами платины, не давшей положительного результата.

Относится к болезням:

- Рак

Противопоказания:

— гиперчувствительность к активному веществу либо к алкалоидам барвинка;

— инфекционные заболевания в течение 2-х недель до начала терапии;

— абсолютное число нейтрофилов менее 1,500 клеток/мкл крови при первом введении препарата и менее 1,000 клеток/мкл крови при последующих введениях препарата или тромбоцитов менее 100,000 клеток/мкл крови;

— беременность и период грудного вскармливания;

— детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Синдром врожденного удлинения интервала Q-T, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии).

Одновременный прием лекарственных средств удлиняющих интервал Q-T (в том числе антиаритмические IA и III классов).

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

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

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

Способ применения и дозы:

Внутривенно.

Рекомендованная доза составляет 320 мг/м^2 винфлунина в виде двадцатиминутной внутривенной инфузин 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/м^2. При отсутствии гематологической токсичности в течение первого цикла, требующей отсрочки лечения или уменьшения дозы, дозу необходимо увеличивать до 320 мг/м^2 для последующих циклов (1 раз в 3 недели).

1.Временное приостановление или прекращение лечения в случае проявления токсичности

Виды токсичности	День планируемой инфузии
Нейтропения (ANC* < 1,000 клеток/мкл) или	- Приостановление лечения до восстановления (ANC >

Тромбоцитопения (тромбоцитов < 100,000 клеток/мкл)	1,000 клеток/мкл и тромбоцитов > 100,000 клеток/мкл), при необходимости корректировать дозу (см. таблицу 2); - Прекращение лечения, если показатели не пришли в норму в течение 2-х недель
Токсичность 2-4 степени	- Приостановление лечения до проявления токсичности 1-2 степени, при необходимости корректировать дозу (см. таблицу 2); - Прекращение лечения, если снижение степени токсичности не произошло в течение 2-х недель
Ишеишя миокарда у пациентов, имеющих в анамнезе инфаркт миокарда или стенокардию	- Прекращение лечения

*ANC - абсолютное число нейтрофллов

2. Коррекция дозы в случае проявления токсичности:

Виды токсичности	**Режим дозирования**				
(NCI CTC v. 2.0)*	**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<500 клеток/мкл >7 дней)	280 мг/м^2	250 мг/м^2	прекращение лечения	250 мг/м^2	прекращение лечения
Фебрильная нейтропения (ANC<1,000 клеток/мкл и температура тела >38,5°C)					
Мукозит или запор 2 степени продолжительностью более 5 дней или 3-4 степени любой продолжительности					
Любая другая токсичность 3 или 4 степени (кроме тошноты или рвоты 3 степени)					

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

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендуется использовать следующие дозы:

у пациентов с протромбиновым индексом более 70% и одним из следующих показателей:

— концентрация общего билирубина превышает ВГН не более чем в 1,5 раза;

— и/или активность трансаминаз превышает ВГН от 1,5 до 2,5 раз;

— и/или активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) превышает ВГН не более чем в 5 раз - коррекция дозы не требуется (рекомендованная доза винфлунина составляет 320 мг/м^2 - 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, превышающим ВГН от 1,5 до 3 раз;

— и/или с активностью трансаминаз, превышающей ВГН;

— и/или активностью ГГТ, превышающей ВГН в 5 раз - рекомендованная доза винфлунина составляет 250 мг/м^2 (1 раз в 3 недели);

у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (класс B 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/м^2 (1 раз в 3 недели).

У пациентов с печеночной недостаточностью класса C по шкале Чайлд-Пью с протромбиновым индексом < 50% либо с концентрацией билирубина, превышающей ВГН в 5 раз, или с активностью трансаминаз, превышающей ВГН в 6 раз, или с активностью ГГТ, превышающей ВГН в 15 раз, исследование винфлунина не проводилось.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Для пациентов с нарушением функции почек средней тяжести (КК 40-60 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 280 мг/м^2 (1 раз в 3 недели);

Для пациентов с тяжелым нарушением функции почек (КК 20-40 мл/мин) рекомендуемая доза составляет 250 мг/м^2 (1 раз в 3 недели).

Пожилые пациенты (старше 75 пет)

Для пациентов от 75 до 80 лет рекомендуемая доза составляет 280 мг/м^2 (1 раз в 3 недели).

Для пациентов от 80 лет и старше рекомендуемая доза составляет 250 мг/м^2 (1 раз в 3 недели).

Для последующих циклов лечения доза должна быть скорректировала в зависимости от токсичности.

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

Виды токсичности	**Режим дозирования**			
(NCI CTC v. 2.0)*	**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<500 клеток/мкл >7 дней)	250 мг/м^2	прекращение лечения	225 мг/м^2	прекращение лечения
Фебрильная нейтропения (ANC<1,000 клеток/мкл и температура тела >38,5°C)				
Мукозит или запор 2 степени продолжительностью более 5 дней или 3-4 степени любой продолжительности				
Любая другая токсичность 3 или 4 степени (кроме тошноты или рвоты 3 степени)				

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

Применение в педиатрии

Нет опыта применения препарата Жавлор у детей.

Разведение концентрата

Для разведения концентрата используют 0,9 % инфузионный раствор натрия хлорида либо 5 % инфузионный раствор глюкозы. 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 % инфузионным раствором натрия хлорида или 5 % инфузионным раствором глюкозы;

№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 или 5 % раствора глюкозы;

- 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 % инфузионного раствора натрия хлорида или 5 % инфузионного раствора глюкозы (скорость потока 300 мл/ч).

Побочное действие:

Побочные реакции систематизированы по системно-органным классам и перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100 до < 1/10), нечасто (> 1/1000 до < 1/100), редко (> 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000)

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 - анорексия; 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.

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 - артериальная гипертензия, венозный тромбоз, артериальная гипотензия.

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 ЖКТ: 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 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, включая боль в грудной клетке, боль в спине, в челюсти, 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 - потеря массы тела; нечасто - повышение активности трансаминаз, увеличение массы тела.

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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Препарат Жавлор не должен использоваться во время беременности в связи с потенциальным риском для эмбриона и плода. При возникновении беременности в процессе применения препарата, пациентка должна быть предупреждена о существовании риска для плода, таких пациенток необходимо более тщательно наблюдать. Рекомендована консультация специалиста по генетике. Генетическая консультация также рекомендуется пациентам, планирующим рождение детей после окончания терапии.

Грудное вскармливание во время терапии препаратом Жавлор противопоказано.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При совместном применении винфлунина с цисплатином, карбоплатином, капецитабином, доксорубицином или гемцитабином не наблюдалось фармакокинетических взаимодействий препаратов.

Совместное применение с кетоконазолом (в дозировке 400 мг внутрь 1 раз в 8 дней) приводит к увеличению экспозиции винфлунина в крови (на 30%) и к увеличению экспозиции его метаболита 4-O-деацетил-винфлунина (на 50%).

Следует избегать совместного применения винфлунина и потенциальных 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.

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 и меры предосторожности:

Препарат Жавлор предназначен исключительно для внутривенного введения.

Интратекальное введение приводит к летальному исходу, категорически запрещено!

Лечение препаратом Жавлор 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.

С целью предотвращения запоров, с первого по пятый или седьмой день после каждого применения препарата Жавлор следует применять слабительные средства, а также диету богатую клетчаткой и обильное питье.

При введении препарата через периферическую вену винфлунин может вызвать ее флебит.

Мужчины и женщины должны использовать надежные способы 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 препаратом Жавлор.

Эффективность и безопасность применения препарата не определены для пациентов равного или более 2 функционального класса.

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 или слизистые оболочки необходимо немедленно тщательно промыть их с мылом и водой.

Беременным запрещено работать с препаратом Жавлор.

Утилизация

Препарат Жавлор предназначен только для одноразового использования.

Весь неиспользованный материал и отходы необходимо утилизировать в соответствии с требованиями по обращению с цитотоксичсскими лекарственными препаратами.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных исследований по влиянию препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось. Однако, пациентам не рекомендуется 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, головокружение, обморок).

При нарушениях функции почек

Применение с осторожностью при почечной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести (стандартная доза препарата Жавлор должна быть уменьшена).

При нарушениях функции печени

Применение с осторожностью при печеночной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести (стандартная доза препарата Жавлор должна быть уменьшена).

Применение в пожилом возрасте

Применение с осторожностью лицам старше 75 лет (стандартная доза препарата Жавлор должна быть уменьшена).

Применение в детском возрасте

Противопоказано детям до 18 лет.

Условия хранения:

Хранить при температуре от +2° до +8°С, в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте.

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

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.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Zhavlor