

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Жавлор, 25 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: винфлунин.

В 1 мл концентрата содержится 25 мг винфлунина (в виде дитартрата)

Каждый флакон объемом 2 мл содержит 50 мг винфлунина (в виде дитартрата)

Каждый флакон объемом 10 мл содержит 250 мг винфлунина (в виде дитартрата)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачный раствор от бесцветного до светло – желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Монотерапия взрослых пациентов в возрасте от 18 лет с распространенным или метастатическим уротелиальным переходно-клеточным раком после терапии препаратами платины, не давшей положительного результата.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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).

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

Виды токсичности	День планируемой инфузии
Нейтропения (АЧН* $<1,0 \times 10^9/\text{л}$) или Тромбоцитопения (тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$)	– Приостановление лечения до восстановления (АЧН $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$), 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

*АЧН — абсолютное число нейтрофилов

Таблица 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 (АЧН < 0,5 x 10 ⁹ /л > 7 дней	280 мг/м ²	250 мг/м ²	прекращение лечения	250 мг/м ²	прекращение лечения
Фебрильная нейтропения (АЧН < 1,0 x 10 ⁹ /л и температура тела ≥ 38,5°С)					
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).

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.

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 $\geq 60\%$ 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);
- у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени (класс В по шкале Чайлд–Пью) или у пациентов с протромбиновым индексом $\geq 50\%$; 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.

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 (АЧН < 0,5 x 10 ⁹ /л > 7 дней)	250 мг/м ²	прекращение лечения	225 мг/м ²	прекращение лечения
Фебрильная нейтропения (АЧН < 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				
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.

² Мукозит 2 степени считается «умеренным», 3 степени – «тяжелым», 4 степени – жизнеугрожающим. 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.

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Метод введения

Препарат Жавлор предназначен только для внутривенного использования.

После разведения препарата Жавлор, полученный раствор вводится следующим образом:

- 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 со скоростью свободного потока для промывания вены;
- инфузионный раствор препарата Жавлор размещают в ближайшем к пакету с раствором натрия хлорида для инфузий или раствором декстрозы для инфузий месте для дальнейшего разведения во время введения;
- 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 окончания 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).

Инструкции по разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к винфлунину или к другим алкалоидам барвинка;
- инфекционные заболевания в течение 2 – х недель до начала терапии или текущие тяжелые инфекционные заболевания;
- абсолютное число нейтрофилов в крови менее $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (1,500 клеток/мкл) при первом введении препарата и менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ (1,000 клеток/мкл) при последующих введениях препарата или число тромбоцитов в крови менее $100 \times 10^9/\text{л}$ (100,000 клеток/мкл);
- беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат Жавлор 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 (СЗОЭ). 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 4.2.).

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 4.2.).

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами 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-Tс.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

В связи с генотоксическим потенциалом винфлунина (см. раздел 5.3.), мужчины и женщины должны использовать надежные и эффективные методы контрацепции в период лечения, а также в течение 4 месяцев после окончания терапии у мужчин и 7 месяцев после окончания терапии у женщин.

Беременность

Препарат Жавлор не должен использоваться во время беременности в связи с потенциальным риском для эмбриона и плода. Если беременность возникла во время лечения, пациентке следует сообщить о риске для ребенка в утробе матери и осуществлять тщательное наблюдение.

Лактация

Грудное вскармливание во время терапии препаратом Жавлор противопоказано.

Фертильность

Вследствие возможности необратимой потери фертильности, в результате лечения винфлунином, пациентам должна быть дана рекомендация по консервации спермы до начала курса лечения. Пациентам, планирующим рождение детей после окончания терапии, рекомендуется генетическая консультация.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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).

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы по системно–органной классификации и перечислены в соответствии со следующей градацией:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$),

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$),

очень редко ($< 1/10000$),

частота неизвестна (не может быть оценена по имеющимся данным).

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Часто	Инфекционные заболевания на фоне нейтропении, инфекционные осложнения (вирусные, бактериальные, грибковые)
	Нечасто	Бактериальный сепсис на фоне нейтропении
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень часто	Нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения
	Часто	Фебрильная нейтропения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Часто	Гиперчувствительность
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	Гипонатриемия, снижение аппетита
	Часто	Обезвоживание
<i>Психические нарушения</i>	Часто	Бессонница
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	Периферическая сенсорная нейропатия
	Часто	Обмороки, головная боль, нарушения

	Нечасто	Периферическая моторная нейропатия
	Редко	Синдром задней обратимой энцефалопатии ^a
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нарушения зрительного восприятия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	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
Желудочно-кишечные нарушения	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
Эндокринные нарушения	Нечасто	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ) ^a
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Нечасто	Болезненность в области опухоли ^a
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 мышечной, скелетной 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 нарушения и реакции 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 уровня трансаминаз, повышение массы тела

Примечание:

^aНежелательная реакция, зарегистрированная после выпуска препарата на рынок

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Основным токсическим эффектом вследствие передозировки является подавление функции костного мозга с риском последующего развития тяжелой инфекции.

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества; алкалоиды барвинка и их аналоги.

Код АТХ: L01CA05

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Винфлунин связывается с тубулином на участках связывания барвинка или вблизи них, ингибируя их полимеризацию с образованием микроканальцев, что приводит к подавлению динамической нестабильности, нарушению динамики микроканальцев, митотическому блоку и апоптозу. В условиях *in vivo* винфлунин демонстрирует выраженную противоопухолевую активность в отношении широкого спектра человеческих ксенотрансплантантов у мышей, обеспечивая продление продолжительности жизни и ингибирование роста опухоли.

Клиническая эффективность и безопасность

Результаты клинических исследований подтверждают возможность использования препарата Жавлор для лечения распространенной или метастатической переходноклеточной карциномы в качестве терапии второй линии при безрезультатности предшествующей терапии платиносодержащими препаратами.

В клиническом исследовании III фазы пациенты были распределены в группу лечения винфлунином + BSC (оптимальная сопутствующая терапия) и в группу лечения BSC. Медиана общей выживаемости составила 6,9 месяца (винфлунин + BSC) по сравнению с 4,6 месяца (BSC), но различие не достигло уровня статистической значимости; Отношение риска составило 0,88 (95% ДИ от 0,69 до 1,12). Однако статистически значимое влияние было отмечено в отношении беспрогрессивной выживаемости (БПВ). Средний показатель БПВ составил 3,0 месяца (винфлунин + BSC) по сравнению с 1,5 месяца (BSC) ($p=0,0012$).

Кроме того, предварительно заданный многофакторный анализ, выполненный у пациентов ИТТ – популяции (ИТТ – анализ, проводимый исходя из допущения, что все больные получили предписанное вмешательство), показал, что винфлунин оказал статистически значимый эффект лечения ($p=0,036$) на общую выживаемость с учетом прогностических факторов (индекс общего состояния, степень вовлечения органов в опухолевой процесс, щелочная фосфатаза, уровень гемоглобина, облучение органов

малого таза); отношение риска 0,77 (95% ДИ от 0,61 до 0,98). Статистически значимая разница по показателю общей выживаемости ($p = 0,040$) наблюдалась также у пациентов, удовлетворяющих критериям соответствия (из которых исключили 13 пациентов, имевших клинически значимые нарушения протокола в начале исследования, которых не допустили к участию в исследовании); отношение риска 0,78 (95% ДИ от 0,61 до 0,99). Эту популяцию сочли наиболее подходящей для анализа эффективности, так как она наиболее точно отражает характеристики ИТТ- популяции. Эффективность была подтверждена у пациентов, ранее использовавших и не использовавших цисплатин. У соответствующей критериям включения популяции анализа подгрупп с учетом предшествующего использования цисплатина против BSC на общую выживаемость показали отношение риска (95% ДИ) = [0,64 (0,40–1,03); $p = 0,0821$] в случае предшествующего неиспользования цисплатина и отношение риска (95% ДИ) = [0,80 (0,60–1,06); $p = 0,1263$] в случае предшествующего использования цисплатина.

После учета прогностических факторов анализ общей выживаемости в подгруппах пациентов, ранее использовавших или не использовавших цисплатин, показал отношение риска (95% ДИ) = [0,53 (0,32–0,88); $p = 0,0143$] и отношение риска (95% ДИ) = [0,70 (0,53–0,94); $p = 0,0174$] соответственно.

Результаты анализа подгрупп с предшествующим использованием цисплатина против BSC на определение показателя беспрогрессивной выживаемости (БПВ): отношение риска (95% ДИ) = [0,55 (0,34–0,89); $p = 0,0129$] при предшествующем неиспользовании цисплатина и отношение риска (95% ДИ) = [0,64 (0,48–0,85); $p = 0,0040$] при предшествующем использовании цисплатина. После учета прогностических факторов анализ общей выживаемости в подгруппах пациентов, ранее использовавших или не использовавших цисплатин, показал отношение риска (95% ДИ) = [0,51 (0,31–0,86); $p = 0,0111$] и относительный риск (95% ДИ) [0,63 (0,48–0,84); $p = 0,0016$] соответственно.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 ($67,2 \pm 1,1\%$), соотношение концентраций между плазмой и общим объемом крови составляет $0,8 \pm 0,12$.

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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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).

По результатам анализа фармакокинетики популяции у пациентов (656 фармакокинетических характеристик) общий клиренс составил 40 л/ч при низкой межиндивидуальной и внутрииндивидуальной вариабельности (25 % и 8 % соответственно, выраженной как коэффициент вариабельности).

Печеночная недостаточность

Изменений фармакокинетики винфлунина и DVEL не отмечалось у пациентов с разной степенью нарушения функции печени по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Это также подтвердили результаты фармакокинетического анализа популяции (отсутствие взаимосвязи между клиренсом винфлунина и биологическими маркерами нарушения функции печени). Однако для пациентов с нарушением функции печени рекомендуется корректировка дозы (см. раздел 4.2.).

Почечная недостаточность

Фармакокинетическое исследование I фазы проводили в 2 группах пациентов с нарушением функции почек, классифицированным согласно расчетным показателям клиренса креатинина (КК): 1 группа с умеренным нарушением ($40 \text{ мл/мин} < \text{КК} <$

60 мл/мин) и 2 группа с тяжелым нарушением ($20 \text{ мл/мин} < \text{КК} < 40 \text{ мл/мин}$).

Фармакокинетические результаты данного исследования свидетельствуют о снижении клиренса винфлунина при пониженном показателе КК. Это также подтвердили результаты фармакокинетического анализа популяции (56 пациентов с показателем КК между 20 мл/мин и 60 мл/мин), что говорит о влиянии на клиренс винфлунина показателей клиренса креатинина (формула Кокрофта–Голта).

Для пациентов с нарушением функции почек от умеренной до тяжелой степени рекомендуется корректировка дозы (см. раздел 4.2.).

Пациенты пожилого возраста (≥ 75 лет)

Фармакокинетическое исследование винфлунина I фазы выполняли с участием пациентов пожилого возраста. Дозы винфлунина корректировали в 3 возрастных группах следующим образом:

Возраст (лет)	Число пациентов	Винфлунин (мг/м ²)
[70 – 75]	17	320
[75 – 80]	15	280
≥ 80	14	250

Клиренс винфлунина был значительно снижен у пациентов старше 80 лет по сравнению с контрольной группой более молодых пациентов моложе 70 лет.

Фармакокинетика винфлунина не изменялась у пациентов, возраст которых был ≥ 70 , но < 75 лет и ≥ 75 , но < 80 лет.

С учетом показателей ФК и данных по безопасности в группах старшего возраста рекомендовано снижение дозы: у пациентов в возрасте ≥ 75 , но < 80 и у пациентов ≥ 80 лет.

Для последующих циклов дозу следует скорректировать в случаях появления явлений токсичности (см. раздел 4.2.).

Иное

Согласно результатам фармакокинетического анализа популяции, на клиренс винфлунина, который прямо пропорционален площади поверхности тела, не влияет ни пол, ни индекс общего состояния (оценка по ECOG).

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследования распределения изображения после введения меченного радиоактивными изотопами винфлунина крысам показали, что концентрация в легких, почках, печени,

слюнных и эндокринных железах и в желудочно-кишечном тракте росла быстрее, чем в крови.

Данные доклинических исследований свидетельствуют о нейтропении от умеренной до тяжелой степени и слабовыраженной анемии у всех исследованных видов, при наличии гепатотоксичности у собак и крыс (характеризующейся дозозависимым повышением уровня трансаминаз в печени и изменениями, сопровождающимися некрозом печеночных клеток при высоких дозах). Данные токсические эффекты зависят от дозы и являются полностью или частично обратимыми после окончания 1-месячного периода восстановления. Винфлунин не вызывал периферическую нейропатию у животных.

Винфлунин показал кластогенные свойства (вызывает хромосомный разрыв) по результатам микроядерного теста на крысах, а также мутагенные и кластогенные свойства по результатам анализа на клетках лимфомы мыши (без метаболической активации).

Канцерогенный потенциал винфлунина не исследовали.

При проведении исследований репродуктивной функции винфлунин оказывал эмбриолетальное и тератогенное действие у кроликов и тератогенное действие у крыс. Во время исследований пре- и постнатального развития у крыс применение винфлунина способствовало появлению пороков развития матки и влагалища у двух самок и неблагоприятному влиянию на спаривание и/или имплантацию яйцеклетки, а также существенному снижению числа оплодотворенных яйцеклеток.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

3 года.

Приготовленный раствор

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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от +2° до +8° С в защищенном от света месте.

Условия хранения после разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мг/2 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 «flip-off» желтого цвета для флакона 50 мг/2 мл, оранжевого цвета для флакона 250 мг/10 мл.

1 флакон в пластиковом поддоне вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Приготовление раствора для инфузий

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.

Меры предосторожности при работе с препаратом

Винфлунин является цитотоксическим противоопухолевым лекарственным препаратом, и работать с препаратом Жавлор следует с осторожностью, как и с другими потенциально токсичными соединениями. Следует учитывать инструкцию по правильной работе и утилизации противоопухолевых препаратов. Все процедуры по перемещению требуют строгого соблюдения методов асептики с предпочтительным применением вертикального колпака с ламинарным потоком. Рекомендуется использовать перчатки, защитные очки и спецодежду.

При попадании раствора на кожу следует немедленно и тщательно вымыть кожу водой с мылом.

При попадании раствора на слизистые оболочки следует тщательно промыть их водой. Раствор препарата Жавлор для инфузий должен готовить и вводить персонал, прошедший соответствующее обучение по работе с цитотоксическими веществами. Беременные сотрудники не должны работать с препаратом Жавлор. Препарат Жавлор предназначен для разового использования.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

«Пьер Фабр Медикамент»

Ле Кокийу, 81500, Лавор

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пьер Фабр»

Россия, 119048, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Хамовники

ул Усачёва, д. 2, стр.1, помещ. 2/1

Телефон: +7 495 789 9533

Электронная почта: info.pfrussia@pierre-fabre.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000902)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 16.06.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.05.2025 № 12474
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0006)

Общая характеристика лекарственного препарата Жавлор доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно – коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.