

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4590, 01.04.09
Одобрено:	23/30.09.08

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COSMEGEN®

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 0.5 mg (500 µg) дактиномицин (*dactinomycin*).

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Като част от комбинирана химиотерапия или мултимодално лечение, COSMEGEN е показан за лечение на тумора на Wilms, детски рабдомиосарком, сарком на Ewing и метастатичен несеминомен рак на тестисите.

Самостоятелно или като част от комбинирана химиотерапия, COSMEGEN е показан за лечение на гестационна трофобластна неоплазия.

COSMEGEN, като компонент на регионална перфузия в комбинация с melphalan, е показан за лечение на локално рецидивиращ или локорегионално метастазирал меланом.

4.2 ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

ОБЩИ БЕЛЕЖКИ

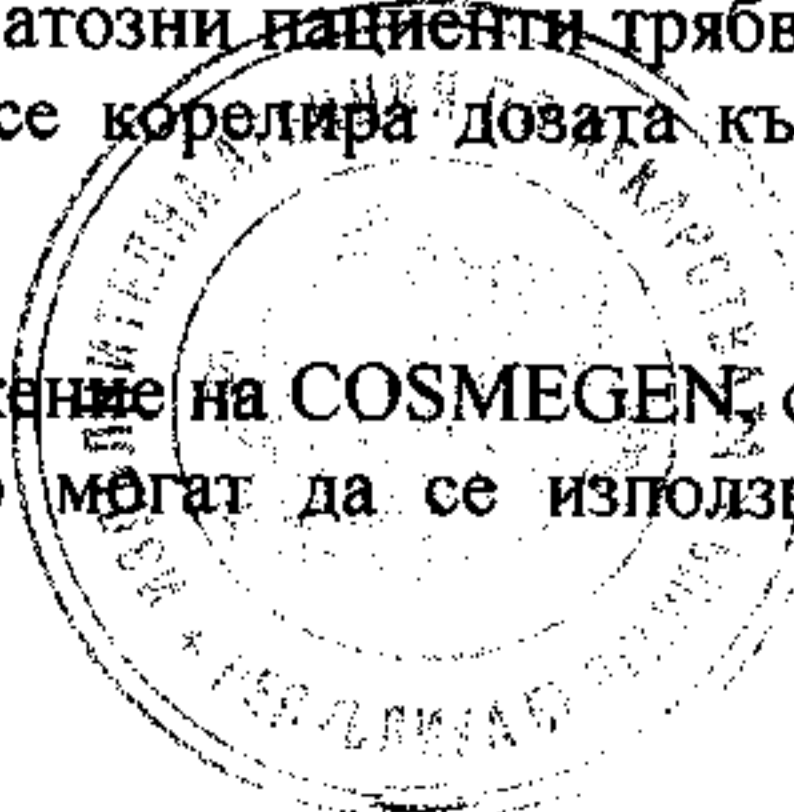
Токсичните реакции, характерни за COSMEGEN са чести и могат да бъдат тежки (виж 4.8 Нежелани лекарствени реакции), като по този начин в редица случаи ограничават количеството, което може да бъде прилагано. Тежестта на токсичността обаче, подчертано варира и само отчасти зависи от употребената доза.

ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Дозировките на COSMEGEN варират в зависимост от това как пациентът понася лечението, от големината и локализацията на неоплазмата, и от използването на други форми на лечението. Може да се наложи да се намалят препоръчваните по-долу обичайни дозировки, когато се използва едновременно и друга химио- или лъчетерапия или ако са били използвани преди това.

Дозировката на COSMEGEN се изчислява в µg. Дозите за двуседмичен цикъл на лечение, за деца или възрастни, не трябва да надвишават 15 µg/kg/ден или 400-600 µg/квадратен метър телесна повърхност дневно, при интравенозно приложение за 5 дни. Изчисляване на дозите на прекалено пълни или едематозни пациенти трябва да става въз основа на площта на телесната повърхност, за да се корелира дозата към нормалната телесна маса.

Съществува голямо разнообразие от схеми за приложение на COSMEGEN, самостоятелно и като част от комбинирана химиотерапия, които могат да се използват. Тъй като



химиотерапевтичните схеми се променят непрекъснато, дозировката и приложението трябва да стават под директния контрол на лекари, запознати със съвременните онкологични практики и новите постижения в терапията. Изброените по-долу предложения за схеми на лечение са основани на преглед на съвременната литература относно лечението с COSMEGEN и се отнасят за един курс на терапия.

ТУМОР НА WILMS, РАБДОМИОСАРКОМА И САРКОМ НА EWING

При тумора на Уилмс, рабдомиосаркома и саркома на Ewing са използвани схеми на лечение от 15 µg/kg дневно интравенозно за пет дни, включени в различни комбинации с други химиотерапевтични агенти.

РАК НА ТЕСТИСИТЕ

1000 µg/m² интравенозно в ден 1, като част от комбинирана схема с циклофосфамид, блеомицин и цисплатин.

ГЕСТАЦИОННА ТРОФОБЛАСТНА НЕОПЛАЗИЯ

При самостоятелно приложение - 12 µg/kg дневно интравенозно за пет дни. Като част от комбинирана схема с етопозид, метотрексат, фолинова киселина, винкристин, циклофосфамид и цисплатан – 500 µg интравенозно в ден 1 и 2.

РЕГИОНАЛНА ПЕРФУЗИЯ ПРИ ЛОКАЛНО РЕЦИДИВИРАЩ ИЛИ ЛОКОРЕГИОНАЛНО МЕТАСТАЗИРАЛ МЕЛАНОМ

Схемите за дозиране и самата техника са различни при различните изследователи, поради което за подробности следва да се прави справка с публикуваната литература. Най-общо се предлагат следните дози:

- 50 µg (0.05 mg) на килограм телесна маса за долни крайници и таз.
- 35 µg (0.035 mg) на килограм телесна маса за горни крайници.

Може да е уместно да се използват по-ниски дози при пълни пациенти, или когато вече е прилагана химио- или лъчетерапия.

ПРИЛОЖЕНИЕ

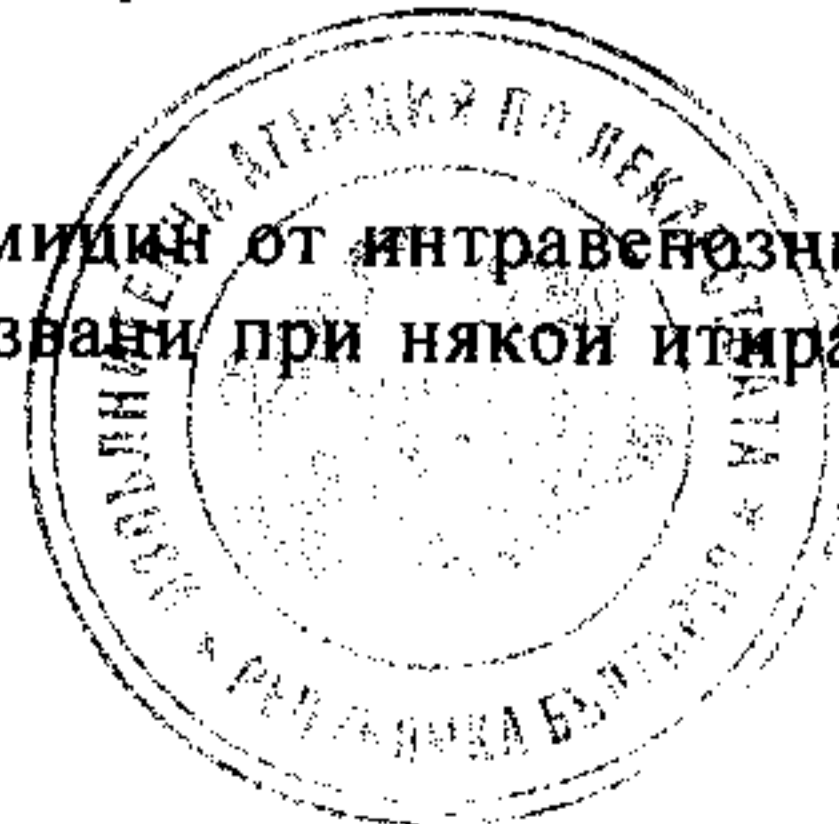
COSMEGEN се приготвя посредством добавяне на 1.1mL стерилна вода за инжекции (без консерванти), спазвайки правилата на асептиката. Полученият разтвор съдържа около 500 µg (0.5 mg) на mL дактиномицин.

Парентералните лекарствени продукти трябва да се прегледат визуално за примеси и промяна на цвета, преди да бъдат използвани, доколкото позволяват разтворът и контейнерът. Приготвеният COSMEGEN е прозрачен, златист разтвор.

Веднъж приготвен, разтворът на COSMEGEN може да бъде прибавен към инфузионните разтвори на 5% декстроза за инжектиране или натриев хлорид за инжектиране, директно или към системата на течаща инфузия.

Въпреки, че приготвеният разтвор на COSMEGEN е стабилен, той не съдържа консерванти и е възможно инцидентно микробно замърсяване. Всеки неизползван разтвор трябва да бъде изхвърлен. Използването на вода съдържаща консерванти (бензилов алкохол или парабени) при разтварянето на COSMEGEN води до образуването на преципитати.

Съобщено е частично отстраняване на дактомицин от интравенозните разтвори от целулозно естерна мембранни филтри, използвани при някои интравенозни in-line филтри.



Тъй като COSMEGEN е изключително корозивен към меките тъкани, трябва да се вземат предпазни мерки, необходими при употреба на подобни продукти.

COSMEGEN, както на прах, така и в разтвор, е **СИЛНО ТОКСИЧЕН** и трябва внимателно да се прилага и да се работи с него. Поради силната корозивност на COSMEGEN към меките тъкани, той е предназначен само за интравенозно приложение. Трябва да се избягва инхалирането на прах, изпарения, контакт с кожата или лигавиците, особено с очите. При работа с COSMEGEN трябва да се ползват подходящи предпазни средства. В случай на контакт с очите, трябва да се започне незабавно обилно промиване на очите в продължение на минимум 15 минути с вода, физиологичен серум или балансиран разтвор за очни промивки, след което своевременно да се извърши офталмологична консултация. В случай на контакт с кожата, засегнатата част трябва да се промие обилно с вода за поне 15 минути, като се отстранят замърсените дрехи и обувки. Трябва да се потърси незабавно медицинска помощ. Замърсените дрехи трябва да бъдат унищожени, а обувките да се почистят основно, преди да се използват отново. (виж. ИНСТРУКЦИИ ПРИ УПОТРЕБА/РАБОТА).

Ако препаратът се прилага директно във вената, без да се използва инфузионна система, трябва да се приложи "техниката на двете игли". Пригответе и изтеглете изчислената доза от флакона с една стерилна игла. Използвайте друга стерилна игла за директно инжектиране във вената.

4.3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

COSMEGEN не трябва да се прилага при наличие на варицела или херпес зостер, поради опасност от тежко генерализирано заболяване, което може да доведе до смърт.

4.4 СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

ОБЩИ

COSMEGEN трябва да се прилага само под наблюдение на лекар, който има опит при използването на противотуморни химиотерапевтични средства. **Поради токсичните свойства на дактиномицин (корозивност, канцерогенност, мутагенност, тератогенност), е необходимо специалните процедури за работа с препарата да бъдат прегледани преди работа и да се спазват стриктно.**

COSMEGEN, както на прах, така и в разтвор, е **СИЛНО ТОКСИЧЕН** и трябва внимателно да се прилага и да се работи с него. Поради силната корозивност на COSMEGEN към меките тъкани, той е предназначен само за интравенозно приложение. Трябва да се избягва инхалирането на прах, изпарения, контакт с кожата или лигавиците, особено с очите. При работа с COSMEGEN трябва да се ползват подходящи предпазни средства. В случай на контакт с очите, трябва да се започне незабавно обилно промиване на очите в продължение на минимум 15 минути с вода, физиологичен серум или балансиран разтвор за очни промивки, след което своевременно да се извърши офталмологична консултация. В случай на контакт с кожата, засегнатата част трябва да се промие обилно с вода за поне 15 минути, като се отстранят замърсените дрехи и обувки. Трябва да се потърси незабавно медицинска помощ. Замърсените дрехи трябва да бъдат унищожени, а обувките да се почистят основно, преди да се използват отново. (виж. ИНСТРУКЦИИ ПРИ УПОТРЕБА/РАБОТА).

Ако настъпи екстравазация по време на интравенозно приложение, това може да доведе до сериозно увреждане на меките тъкани. (виж. ИНСТРУКЦИИ ПРИ УПОТРЕБА/РАБОТА).

Като всички антинеопластични агенти, COSMEGEN е токсичен препарат и е необходимо внимателно и често проследяване на пациента за странични ефекти. Тези реакции могат да засягат всяка една тъкан на организма, като най-често се засяга хемопоетичната система, което води до миелосупресия. Поради това, по време на лечението с COSMEGEN не трябва да се прилагат живи противовирусни ваксини. Трябва да се има предвид и възможността от анафилактична реакция. Особено важно е пациентът да бъде наблюдаван ежедневно за токсични ефекти, особено при използването на комбинирана терапия, тъй като често не може да се понесе пълен курс на лечение. При поява на стоматит, диария или тежко подтискане на хемопоезата по време на терапията, лекарствата трябва да се спрат до възстановяване на пациента.

COSMEGEN И ЛЪЧЕТЕРАПИЯ

При комбинирана терапия на COSMEGEN с облъчване са съобщени повишена честота на гастро-интестинална токсичност и супресия на костния мозък. Освен това, кожата, както и устната и фарингеална лигавица могат да покажат ранна еритема. При прилагане на по-ниска доза на радиация в комбинация с COSMEGEN се появяват еритема и везикуларизация, които преминават по-бързо през етапите на потъмняване и десквамация. Излекуването може да настъпи по скоро за четири до шест седмици, отколкото за два до три месеца. COSMEGEN, сам по себе си, може да реактивира еритема от предишна радиационна терапия, дори когато тази терапия е прилагана преди много месеци, и особено когато интервала между двата вида терапия е кратък. Това усилване на радиационния ефект е особен проблем когато лечението засяга лигавиците. Когато облъчването е насочено към назофаринкса, комбинираното лечение може да доведе до тежък орофарингит. *Особено тежки реакции могат да настъпят, ако се използват високи дози на COSMEGEN и радиация или ако пациентът е особено чувствителен към подобна комбинирана терапия.*

Особено внимание е необходимо при прилагането на COSMEGEN в срок от два месеца от облъчване по повод десностранен тумор на Wilms, тъй като са отбелязвани хепатомегалия и повишени нива на AST. Най-общо, COSMEGEN не трябва да се използва едновременно с лъчетерапия при тумори на Wilms, освен когато ползата надвишава рисковете.

Съобщенията показват повишена заболеваемост от втори първичен тумор (включително левкемия) след комбинирано лечение с лъчетерапия и антинеопластични агенти, като COSMEGEN. Мултимодалната терапия изисква внимателно, дълготрайно наблюдение на преживелите онкологично болни.

COSMEGEN И РЕГИОНАЛНА ПЕРФУЗИОННА ТЕРАПИЯ

Усложненията при перфузионната терапия са свързани основно с количествата на препарата, който навлиза в системното кръвообращение и може да се изрази в подтискане на хемопоезата, абсорбция на токсични продукти от масираната деструкция на неопластичната тъкан, увеличена падатливост на инфекции, нарушено зарастване на раните и повърхностно разязвяване на стомашната лигавица. Други странични ефекти могат да бъдат оток на засегнатия крайник, увреждане на меките тъкани от перфузираното място и (потенциално) венозна тромбоза.

ЛАБОРАТОРНИ ТЕСТОВЕ



Съобщени са множество нарушения в бъбречната, чернодробната и костномозъчната функция при пациенти с неопластични заболявания, получаващи COSMEGEN. Бъбречната, чернодробната и костномозъчната функция трябва да бъдат проследявани често.

COSMEGEN може да взаимодейства с тестовете за определяне на нивата на антибактериалните препарати.

ПРИЛОЖЕНИЕ В ПЕДИАТРИЯТА

По голямата честота на токсични ефекти при приложение на COSMEGEN при новородени, предполагат, че този препарат трябва да се използва само при деца на възраст над 6 - 12 месеца.

4.5 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Множество доказателства показват, че дактиномицин потенцира ефектите на лъчелетерапията. Дактомицин може да взаимодейства с тестовете за определяне на нивата на антибактериалните препарати.

4.6 БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Използване по време на бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. COSMEGEN трябва да бъде използван по време на бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Използване по време на кърмене

Не е известно дали този медикамент се отделя в човешкото мляко. Тъй като много медикаменти се отделят в човешкото мляко и поради потенциалните сериозни странични ефекти при кърмачетата от COSMEGEN, трябва да бъде взето решение да се прекрати кърменето и/или да се спре лекарството, като се вземе предвид значението на препарата за майката.

4.7 ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

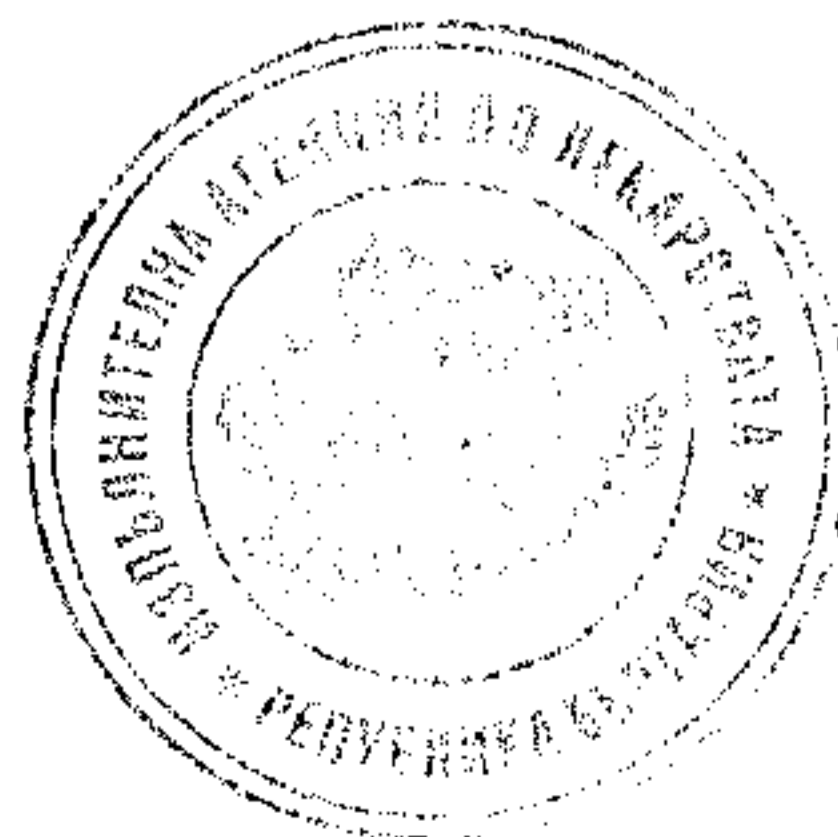
Налице са нежелани ефекти свързани с този медикамент, които могат да повлияят способността на някои пациенти да шофират и работа с машини (вж **4.8 Нежелани лекарствени реакции**).

4.8 НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Токсичните ефекти (с изкл. гадене и повръщане) обикновено не се проявяват до два до четири дни след приключване на курса на лечение, и могат да не достигат максимума си преди да са изтекли една или две седмици. Съобщени са смъртни случаи. Независимо от това, нежеланите ефекти обикновено са обратими при спиране на лечението. Те включват следните:

Инфекции и инфестации:

Инфекция, фарингит



Нарушения на кръвта и лимфната система:

Агранулоцитоза, анемия, до степен на апластична анемия, левкопения, неутропения, фебрилна неутропения, панцитопения, ретикулоцитопения, тромбоцитопения. Изследвания на тромбоцитите и белите кръвни клетки трябва да се извършва често, за да се открие тежко потискане на хемопоезата. Ако настъпи спад в броя на който и да е от кръвните компоненти, лекарството трябва да се спре, за да се даде възможност за възстановяване на костния мозък. Това често трае до три седмици.

Нарушения на метаболизма и храненето:

Анорексия, хипокалциемия

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Пневмонит

Стомашно-чревни нарушения

Болка в корема, хейлит, диария, дисфагия, езофагит, гастро-интестинални язви, гадене, проктит, улцерозен стоматит, повръщане. Гаденето и повръщането, които настъпват в първите часове след приложението на препарата могат да бъдат облекчени от приложението на антиеметици.

Хепато-билиарни нарушения:

Чернодробна токсичност, включително промени в показателите за чернодробната функция, асцит, хепатомегалия, хепатит и чернодробна криза с данни за смърт. Съобщено е чернодробно вено-оклузивно заболяване, което може да бъде свързано с образуване на вътресъдов съсирек и увреждане на много органи, при пациенти получаващи COSMEGEN като част от комбинирана химиотерапия. (виж Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Венозно-оклузивно заболяване).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Акне, алоpecia, реактивация на еритема или повишена пигментация на предхождащо облъчена кожа, кожни обриви.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Миалгия

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

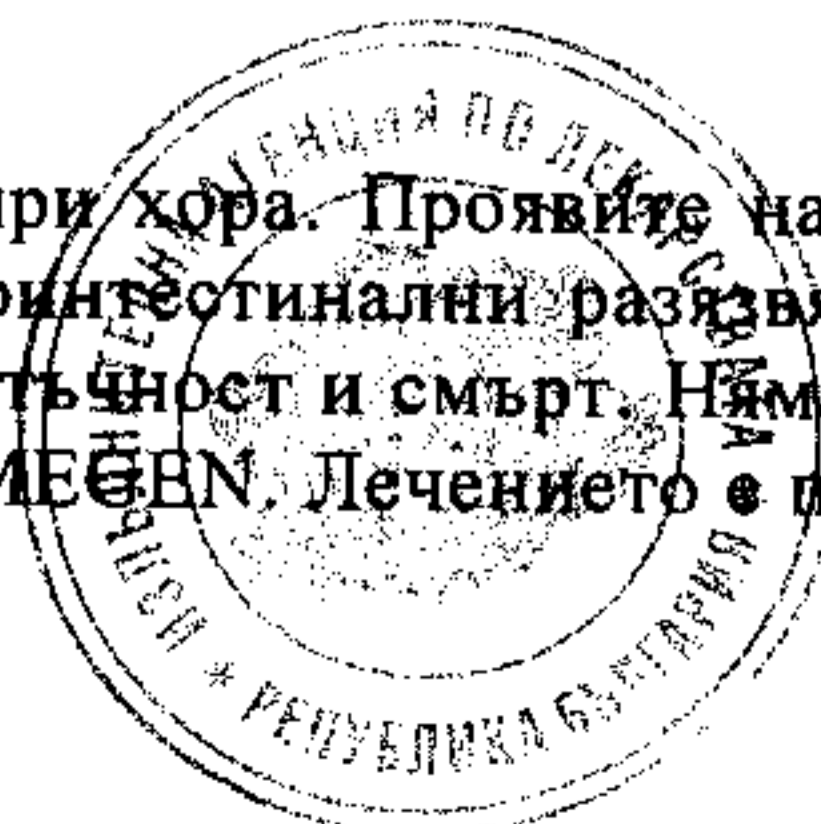
Епидермолиза, еритема и оток, понякога тежки, са съобщавани при регионална перфузии на крайник, умора, треска, забавяне на растежа, летаргия, малайзия. Dactinomycin е изключително корозивен. Ако настъпи екстравазация по време на венозно приложение, ще настъпи тежко увреждане на меките тъкани. В поне един от случаите това е довело до контрактура на ръката..

Изследвания:

Съобщени са множество нарушения в бъбречната, чернодробната (включително аномалии в чернодробните тестове) и костно - мозъчната функция при пациенти с неопластични заболявания, получаващи COSMEGEN. Бъбречните, чернодробните и костномозъчните функции трябва да бъдат проследявани често.

4.9 ПРЕДОЗИРАНЕ

Няма достатъчно информация за предозирание при хора. Проявите на предозирание са гадене, повръщане, диария, стоматит, гастроинтестинални раздразнения, тежка хемопоетична депресия, остра бъбречна недостатъчност и смърт. Няма специфична информация за лечение при предозирание с COSMEGEN. Лечението е поддържащо и



симптоматично. Препоръчително е да се проверяват често бъбречната, чернодробната и костно-мозъчната функция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Обикновено, актиномицините оказват инхибиторен ефект върху грам-положителните и грам-отрицателните бактерии и някои гъбички. Токсичността на актиномицините (в това число и дактиномицин) по отношение на антибактериалната активност са такива, че изключват тяхното използване като антибиотици за лечение на инфекциозни заболявания.

Тъй като актиномицините са цитотоксични, те имат антинеопластичен ефект, доказан при експериментални животни с различни типове на туморни импланти. Този цитотоксичен ефект е основание за тяхното използване за лечението на определени видове карциноми. Експерименталните доказателства показват, че дактиномицин действа, като образува комплекси с дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК) и селективно инхибира ДНК-контролирания синтез на рибонуклеинова киселина (РНК). Счита се, че дактиномицин инхибира протеиновия синтез посредством инхибирането на синтеза на месинджър РНК. Дактиномицин инхибира синтеза на ДНК, но в много по-високи концентрации, отколкото са необходими за инхибирането на синтеза на РНК.

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

Изследвани са множество химиотерапевтични схеми на приложение на COSMEGEN, самостоятелно или в комбинация. Тъй като химиотерапевтичните схеми се променят непрекъснато, решението за използване на COSMEGEN трябва да бъде контролирано пряко от лекари запознати със съвременната онкологична практика и новостите в терапията.

Тумор на Wilms

Новообразуването, което откликва най-често на COSMEGEN е туморът на Wilms. Данни от Националното Изследване на Тумора на Wilms (NWTS-1, NWTS-2, NWTS-3, NWTS-4) подкрепят използването на COSMEGEN при тумора на Wilms. NWTS-3 изследва 1439 рандомизирани пациенти с множество режими на лечение, включващи COSMEGEN. (вж. Таблицата).

Трето национално изследване на тумора на Wilms

Етап	Режим	4-годишна преживяемост без рецидиви %	4-годишна обща преживяемост %
I (благоприятна хистология)	L	89.0	95.6
	EE	91.8	97.4
II (благоприятна хистология)	DD	87.9	93.6
	DD2	86.9	89.6
	K	87.4	91.1
	K2	90.1	94.9
III – (благоприятна хистология)	DD1	82.0	90.9
	DD2	83.9	86.7
	K1	71.4	85.2
	K2	76.8	85.1
IV – (благоприятна хистология)	DD-RT	71.9	78.4

хистология)	J	77.9	86.6
I-III – (неблагоприятна хистология)	DD-RT J	67.1 62.4	68.3 68.4
IV (неблагоприятна хистология)	DD-RT J	58.3 52.9	58.3 52.3

- L = COSMEGEN и винкристин (10 седмици)
 EE = COSMEGEN и винкристин (26 седмици)
 DD = COSMEGEN, доксорубицин и винкристин (65 седмици)
 DD1 = COSMEGEN, доксорубицин и винкристин, (65 седмици), предшестван от рентген терапия (1000 рад)
 DD2 = COSMEGEN, доксорубицин и винкристин, (65 седмици), предшестван от рентген терапия (2000 рад)
 DD-RT = COSMEGEN, доксорубицин и винкристин, (65 седмици), предшестван от рентген терапия (съобразно възрастта)
 K = COSMEGEN и винкристин (65 седмици)
 K1 = COSMEGEN и винкристин, (65 седмици) предшестван от рентген терапия (1000 рад)
 K2 = COSMEGEN и винкристин, (65 седмици) предшестван от рентген терапия (2000 рад)
 J = COSMEGEN, доксорубицин, циклофосфамид и винкристин (65 седмици)

Трябва да се отбележи, че пълните резултати от NWTS-4 все още не са публикувани. Промените при NWTS-4 и NWTS-5 са по отношение на продължителността, а също и на интензивността на дозите на COSMEGEN. Като резултат е необходимо да се търси подходяща консултация с лекари, с опит в лечението на тумора на Wilms.

Рабдомиосарком

Третото Междугрупово Изследване на Рабдомиосарком (IRS-III) е проучило 1062 нелекувани педиатрични пациенти и млади хора (≤ 21 години) и е сравнило изхода от различните режими на лечение. COSMEGEN е бил включен като стандартен компонент на лечението; така че, сравнителни данни от това изследване не са налице. Независимо от това, то дава информация за изхода при лечението при голяма група изследвани. За лечебни цели, пациентите са разделени на клинична група, хистологичен подтип, и локализация на заболяването. Пациентите в повечето групи са рандомизирани, но клиничната група I, които са с благоприятна хистология не са рандомизирани и са лекувани по една схема.

Трето интергрупово изследване на рабдомиосаркома

Група	Брой групи	Схема на химиотерапия	5-годишен период без прогресия %	5-годишна обща преживяемост %
I (благоприятна хистология)	1 (нерандомизирани)	Цикличен VA (1 година)	83+/-3	93+/-2
II (благоприятна хистология,	2 (рандомизирани)	VA, доксорубицин и RT (1 година)	77+/-6	89+/-5

без орбита, глава и паратестикулар на област)		VA и RT (1 година)	56+/-10	54+/-13
III (без тазови, орбита, скалп, паротид, устна кухина, ларинкс, орофаринкс и буза)	3 (рандомизира-ни)	пулсова VAC и RT (2 години)	70+/-6	70+/-6
		пулсова VADRC-VAC, CDDP и RT (2 години)	62+/-5	63+/-5
		пулсова VADRC-VAC, CDDP, VP-16 и RT (2 години)	56+/-4	64+/-5
IV – (всички останали)	3 (рандомизира-ни)	пулсова VAC и RT (2 години)	27+/-8	27+/-6
		пулсова VADRC-VAC, CDDP и RT (2 години)	27+/-8	31+/-6
		пулсова VADRC-VAC, CDDP, VP-16 и RT (2 години)	30+/-6	29+/-7

VA = винкрестин/COSMEGEN
VADRC = винкрестин/ доксорубицин/ циклофосфамид
VAC = винкрестин/COSMEGEN/ циклофосфамид
CDDP = цисплатин
VP-16 = етопозид
RT = лъчетерапия

Рак на тестисите

За лечението на метастатичния несеминоматозен тестикуларен рак са използвани комбинации от винбластин, циклофосфамид, COSMEGEN, блеомицин и цисплатин (VAB-6). В един ретроспективен анализ на 142 пациенти с първичен напреднал стадий II или клиничен стадий III на рак на тестисите, при 112 (79%) е постигнато пълен отговор след лечение само с (VAB-6) или в комбинация с хирургично лечение. Рецидивите са редки (12%) и 117 от 166 пациента (71%) са категоризирани като живи без данни за заболяване за периода от четири години, през които е провеждано проучването.

Саркома на Ewing

COSMEGEN в комбинация с винкрестин, доксорубицин, циклофосфамид и лъчетерапия е използван при лечението както на метастатичните, така и на неметастатичните форми на саркома на Ewing. От 120 предварително нелекувани пациенти с неметастатично заболяване, лекувани с COSMEGEN като част от поддържаща терапия в групата за изследване на рак при деца в проучването на тумор на Ewing във Великобритания (ET-1), 49 (41%) са без заболяване на петата година и 53 (44%) са живи за пет години. Резултатите при локализираните и

метастатичните заболявания при предварително нелекувани пациенти, получавали COSMEGEN са дали до 31 от 44 пациенти (70%) с пълен отговор след средно време на наблюдение от 83 седмици. Осем от 44 пациенти (18%) са показали частичен отговор и останалите 5 (11%) не са отговорили на този режим на лечение.

Гестационна трофобластна неоплазия

Монотерапия с COSMEGEN е използвана при лечението на неметастатична гестационна трофобластна неоплазия. При група от 31 пациенти с неметастатично заболяване, третирани само с COSMEGEN, при 94% от лекуваните пациентите постигната пълна и продължителна ремисия. За лечението на гестационна трофобластна неоплазия с лоша прогноза е използвано редуване на комбинации, включващи COSMEGEN заедно с етопозид, метотрексат, винкристин, и циклофосфамид (EMA-CO режим). Приложението на EMA-CO режим при 148 пациентки с лоша прогноза по отношение на гестационната трофобластна неоплазия е довело до 110 (80%) пълен и 25 (18%) частичен отговор при средна продължителност на наблюдението 50.4 месеца. Общата преживяемост по време на периода на проучването е била 85% и рецидивите са били редки (5.4%). Прецизното мониториране на hCG (човешки хорион гонодотропин) трябва да бъде включено в режима на лечението.

Регионална перфузия при локално рецидивиращ и локорегионално метастазирал меланом

COSMEGEN, като компонент на хипертермична изолирана перфузия на крайника, е прилаган интраартериално за лечението на местно рецидивиращ или локорегионално метастазирал меланом. При проучване на изхода на 111 перфузии на крайници, при които при 85 е използвана комбинация от мелфалан и COSMEGEN, 63 (74%) са постигнали пълен отговор и 12 (14%) от процедурите са довели до частичен отговор.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

След еднократно или многократно интравенозно приложение, дактиномицин се разпределя и свързва с тъканите. Резултатите от изследване при пациенти с малигнен меланом, получаващи ³H-дактиномицин показват, че дактиномицин се метаболизира в минимална степен, натрупва се в клетките с ядра и не прониква значително през кръвно-мозъчната бариера (<10%). Плазмената концентрация на ³H-дактиномицин спада бързо през първите 2 часа и след това бавно намалява, с време на полуживот около 36 часа. Около 30% от дозата се установява в урината и фекалиите за една седмица.

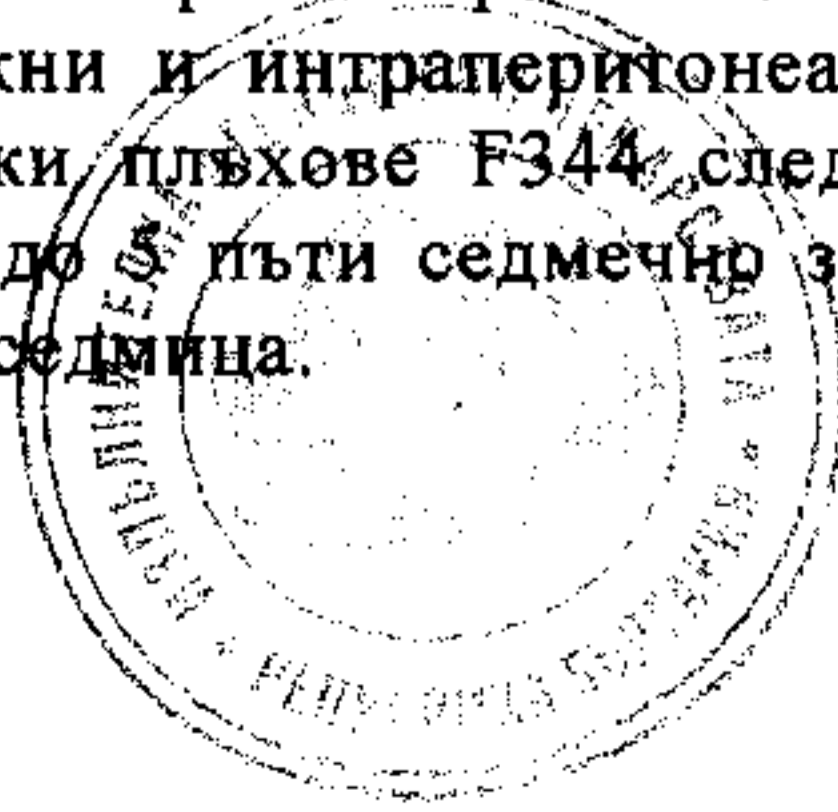
5.3 ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Интравенозното LD₅₀ на дактиномицин при плъх е 460 µg/kg.

КАНЦЕРОГЕНЕЗА

Международната Агенция за Проучване на Рака е преценила, че дактиномицин е положителен канцероген при животни. Локализирани саркоми се проявяват при мишки и плъхове след многократни подкожни и интраперитонеални инжекции. Мезенхимни тумори се проявяват при мъжки плъхове F344 след прилагане на интраперитонеални инжекции от 50 µg/kg 2 до 5 пъти седмично за период от 18 седмици. Първият тумор се е появил на 23-та седмица.

МУТАГЕННОСТ



Показано е, че дактиномицин е мутагенен в редица тестови системи, както ин витро, така и ин vivo, включващи човешки фибробласти, левкоцити и HeLa клетки. Увреждане на ДНК и цитогенетични ефекти са доказани при мишки и плъхове.

НАРУШАВАНЕ НА ФЕРТИЛИТЕТА

Не са проведени адекватни изследвания, въпреки че съобщенията подсказват увеличена честота на нарушен фертилитет след лечение с антинеопластични средства.

ТЕРАТОГЕННОСТ

Дактиномицин е показан, че предизвиква малформации и е ембриотоксичен при плъхове, зайци и хамстери, когато е прилаган в дози от 50-100 µg/kg интравенозно (3-7 пъти максимално препоръчаната човешка доза).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол –20.0 mg/флакон

6.2 НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Използването на вода съдържаща консерванти (бензил алкохол или хидробензоати), за разтваряне на COSMEGEN за инжекции води до образуване на преципитати.

6.3 СРОК НА ГОДНОСТ

36 месеца.

Въпреки че приготвеният разтвор на COSMEGEN е стабилен, той не съдържа консерванти и е възможно инцидентно микробно замърсяване. Неизползваният разтвор трябва да бъде изхвърлен.

6.4 СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява на сухо място при 25 °C (77 °F). Да се предпазва от светлина.

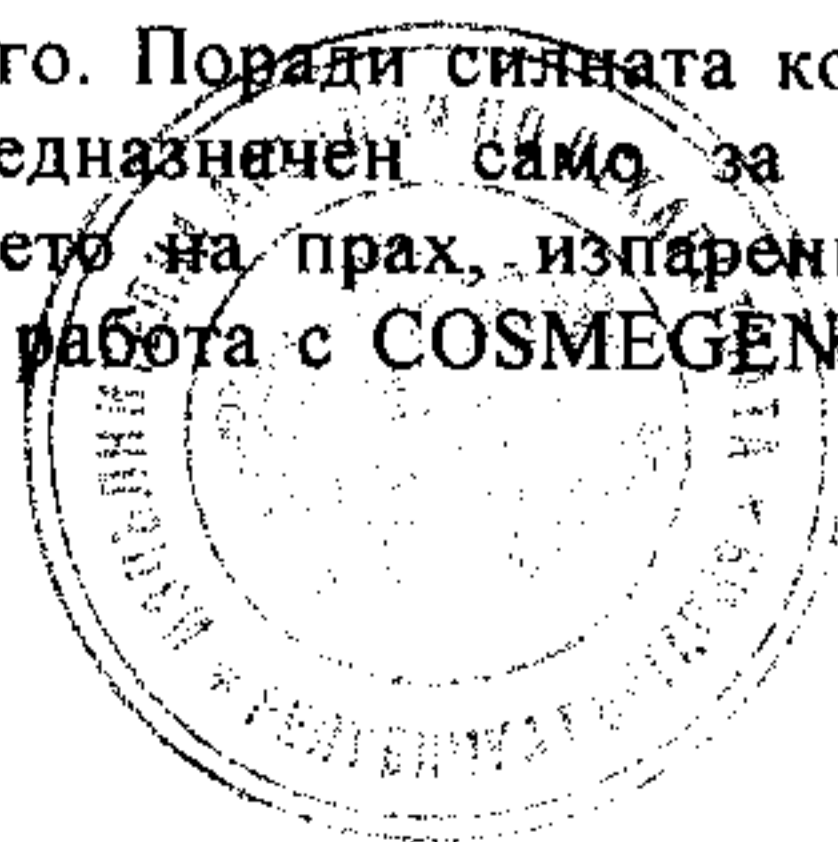
6.5 ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

COSMEGEN е стерилен, жълт, лиофилизиран прах в стъклени флакони. Флаконите съдържат 0.5 mg (500 µg) дактиномицин и 20.0 mg манитол.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА/РАБОТА

Тъй като COSMEGEN е изключително корозивен към меките тъкани, трябва да се вземат мерки, необходими при употреба на подобни продукти.

COSMEGEN, както на прах, така и в разтвор, е **СИЛНО ТОКСИЧЕН** и трябва внимателно да се прилага и да се работи с него. Поради силната корозивност на COSMEGEN към меките тъкани, той е предназначен само за интравенозно приложение. Трябва да се избягва инхалирането на прах, изпарения, контакт с кожата или лигавиците, особено с очите. При работа с COSMEGEN трябва да се ползват подходящи предпазни средства.



СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ РАБОТА

Изследвания при животни са показали, че дактиномицин е корозивен за кожата, дразнещ за очите и лигавиците на дихателния тракт и е силно токсичен за оралните пътища. Показано е, че той е канцерогенен, мутагенен, ембриотоксичен и тератогенен. Заради токсичните качества на препарата, е необходимо да се вземат подходящи предпазни мерки, включително и използването на защитни средства, при приготвяне на COSMEGEN за парентерално лечение. Трябва да се избягва инхалирането на прах, изпарения, контакт с кожата и особено с очите. Препоръчва се приготвянето на инжекционни антинеопластични препарати да се извършва в специални помещения Клас II за ламинарен поток. Персоналът приготвящ препарати от този клас трябва да използва химически резистентни, непромокаеми ръкавици, предпазни очила, външни дрехи и покривала на обувките. Допълнително облекло трябва да бъде използвано в зависимост от извършвана дейност (елеци, престилки, ръкавици и костюми за еднократна употреба) за предпазване на откритите участъци от кожата и избягване на инхалирането на прах или изпарения. Подходяща техника трябва да се използва за отстраняване на потенциално замърсено облекло.

Издадени са няколко упътвания за работа и отстраняване на антинеопластични препарати и те трябва да бъдат взети под внимание.

Мерки в случай на контакт

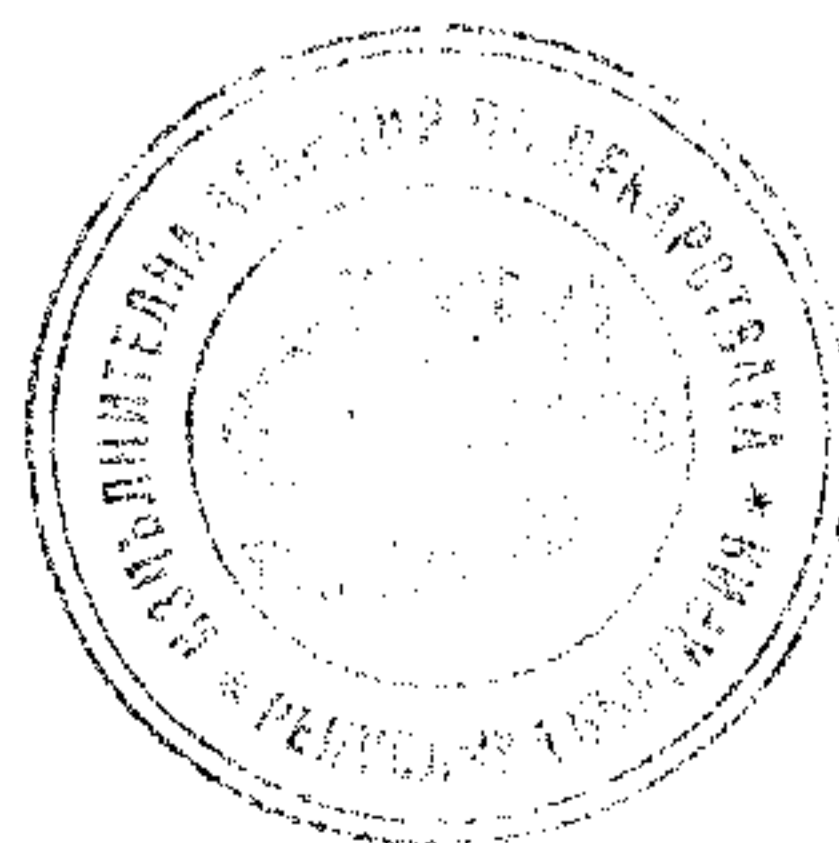
В случай на контакт с очите, трябва да се започне незабавно обилно промиване на очите в продължение на минимум 15 минути с вода, физиологичен серум или балансиран разтвор за очни промивки, след което своевременно да се извърши офталмологична консултация. В случай на контакт с кожата, засегнатата част трябва да се промие обилно с вода за поне 15 минути, като се отстранят замърсените дрехи и обувки. Трябва да се потърси незабавно медицинска помощ. Замърсените дрехи трябва да бъдат унищожени, а обувките да се почистят основно, преди да се използват отново. (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба)

Поведение при екстравазация

Повишеното внимание при употребата на COSMEGEN ще намали шанса от перивенозна инфилтрация. (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). То може да намали и шансовете за местни реакции като уртикария и поява на еритемни ивици. При интравенозно приложение на COSMEGEN, екстравазацията може да настъпи със или без придружаващо парене, дори и кръвта да се връща добре при аспириране с инфузионната игла. Ако настъпят признаци или симптоми на екстравазация, инжекцията или инфузията трябва да бъде незабавно прекратена и да се намери нова вена. Ако има съмнение за екстравазация, от полза може да е прилагането на лед за 15 минути на мястото, 4 пъти дневно в продължение на 3 дни. Ползата от местно приложение на лекарства не е ясно доказано. Поради прогресиращия характер на реакциите на екстравазация е необходимо внимателно наблюдение и е препоръчителна консултация с пластичен хирург. Образуването на мехури, разязвяване и/или нестихваща болка са показания за обширна ексцизионна хирургия, последвана от кожна присадка.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ:

Almac Pharma Services Limited
20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon,
BT63 5QD, Обединеното Кралство



8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ovation Healthcare International Limited
1 Setanta Place, Dublin 2, Ирландия

9. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9600350

**10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

29.12.1996

11. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ ГГГГ

®Марка на Ovation Pharmaceuticals, Inc., Deerfield, IL 60015, U.S.A.

