

Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

Miltex®

Милтекс®

2. Качествен и количествен състав

1 бутилка от 10 ml разтвор съдържа 0.6 g miltefosine като лекарствено вещество (0.6 g/ 10 ml; 6%)

3. Лекарствена форма

Разтвор за приложение върху кожата

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение на кожни метастази при рак на гърдата и на техните рецидиви при липса на висцерална локализация и/или като придружаващо системното лечение.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Първата седмица Милтекс се прилага веднъж на ден върху предварително измитата инфилтрирана кожа, а след това - два пъти дневно (сутрин и вечер). Количеството необходим разтвор зависи от големината на третираната зона – 2 капки/10 cm², минимум 1 капка за малък изолиран нодулус (40 капки = 1 ml). Винаги се третира и област от 3 cm около видимата инфилтрация. Общата дневна доза обикновено не трябва да надвишава 5 ml. Това е еквивалентно на третирана зона от 500 cm² или на обща доза от 300 mg на ден.

При приложение на разтвора, трябва да се използват приложените латексови ръкавици. След накапването на разтвора, третираната кожа се масажира с нежни движения. При разязвяване, засегнатата зона се покрива с марля или др. подобни превързочни материали, като се избягват пластмасови или въздухонепроницаеми материали.

Предупреждение:

Да се избягва контакт с очите и лигавиците.

В случай на контакт с очите и лигавиците се препоръчва да се изплакнат незабавно обилно с вода. При попадане на miltefosine върху други области на кожата, включително незащитени от ръкавици ръце, се измиват обилно с вода и сапун.

Продължителност на лечението

За да може да се прецени правилно ефектът от лечението, Милтекс трябва да се прилага минимум 8 последователни седмици. При задоволителна поносимост, лечението продължава 4 седмици след пълното изчезване на кожните лезии.

В случай на частична регресия или при липса на промяна, лечението трябва да продължи до подновяване на растежа в третираната област или до появата на тежки нежелани лекарствени реакции.

Наблюдение на пациентите

За да се прецени правилно ефектът от лечението и поносимостта към лекарствения продукт е необходимо редовно наблюдение на пациентите преди и по време на лечението, особено при промяна на дозата. Препоръчително е тази оценка да се направи и една седмица след началото на лечението и след всяка промяна на дозата. Лабораторният контрол включва серумен креатинин, трансаминази, левкоцити и тромбоцити.

Промяна на дозата

В случай на локална непоносимост се препоръчва прецизиране на дозата (напр. намаление на дозата с 50%: 1 капка/10 cm² два пъти дневно). В зависимост от тежестта на нежеланите лекарствени реакции, лечението може да бъде временно преустановено.

4.3. Противопоказания

Да не се прилага при данни за непоносимост към Милтекс или при възможност за успешно повлияване от хирургично лечение или радиотерапия.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба



Милтекс не повлиява системни туморни лезии. Поради това при необходимост трябва да се приложи подходящо системно лечение.

Системните нежелани лекарствени реакции могат да се наблюдават по-често при третиране на обширни и разязвени участъци.

Трябва да се избягва контакт с очите и лигавиците. Ако това се случи се препоръчва незабавно и обилно изплакване с вода. При попадане на Милтекс върху участъци около третираната област, те се измиват обилно с вода и сапун.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не са установени взаимодействия между Милтекс и други лекарствени продукти.

Няма данни и за взаимодействия с други цитостатици, които са токсични за кожата.

4.6. Бременност и кърмене

Милтекс не трябва да се използва по време на бременност и кърмене. Опитът от приложението му в тези случаи е недостатъчен, а резултатите от експериментално перорално приложение при животни показват потенциален ембриотоксичен/тератогенен ефект.

При полово зрели пациенти трябва да се прилагат контрацептивни мерки по време на лечението и поне шест месеца след преустановяването му. Не е възможно да се изключи напълно потенциалният ефект върху мъжката фертилност.

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Не е установен.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Локални кожни реакции, като еритема, пруритус, суха кожа, напрежение, излющване и парене (особено при улцерирани лезии) се наблюдават често след прилагане на Милтекс. При пруритус, сухота на кожата или излющване се препоръчва използването на неутрален мазен крем. В изключителни случаи се появяват по-сериозни локални реакции (дерматит, атрофия, улцерация или некротизиращи лезии), които могат да наложат преустановяване на лечението.

Улцерацията може да е резултат от локалната прогресията на тумора.

В редки случаи се наблюдават промени в лабораторните показатели, (повишаване на серумния креатинин, трансаминази, левкоцити, тромбоцити). Не е установено със сигурност на какво се дължат тези промени и връзката с Милтекс не може да бъде изключена. В редки случаи са налице гастроинтестинални симптоми като гадене, повръщане и анорексия.

4.9. Предозиране

Не е известен специфичен антидот на Милтекс.

Данни от изследване върху животни: виж 5.3.

Опит с хора: При остра интоксикация се наблюдават гастроинтестинални симптоми (гадене, повръщане, липса на апетит). При значително предозиране могат да се очакват нарушена функция на черния дроб, бъбреците и ретината. Тъй като абсорбционните възможности на кожата са ограничени, рискът от непреднамерено остро предозиране е много малък.

Най-честите локални реакции при повтарящо се предозиране с Милтекс са сухота, ексфолиация, атрофия, пруритус, парастезии, чувство за напрежение на кожата, които могат да доведат до улцерация или некроза.

При непреднамерено поглъщане на Милтекс трябва да се осигури незабавно медицинско наблюдение и симптоматично лечение.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Цитостатик

D: дерматология

L: антиканцерогенен лекарствен продукт - имуносупресор

Miltefosine оказва изразено цитотоксично действие върху животински и човешки туморни клетъчни линии, докато нормалните клетки, като макрофаги и костномозъчни стволови клетки, са нечувствителни към него. Поради подобие то му с физиологичните мембранни компоненти се приема, че miltefosine оказва своето цитотоксично действие върху мембраните на туморните клетки чрез взаимодействие с жизненоважните функции на мембраната. Според някои проучвания, един от главните му ефекти е инхибирането на протеинкиназа C, фосфолипаза C и биосинтезата на фосфатидилхолин. По това miltefosine се различава съществено от другите цитостатици.

При плъхове с DMBA (диметилбензантрацен) - индуциран карцином на млечните жлези, пероралното приложение на miltefosine предизвиква пълна регресия на тумора.

При модел *in vivo* на подкожно трансплантиран човешки KB епителиален карцином в гола мишка, локалното приложение на Милтекс предизвиква значително инхибиране на тумора. Глицеролетеровата смес (разтворител на Милтекс) сама по себе си не показва основно действие в този модел.

5.2. Фармакокинетични свойства

След приложение върху кожата на Милтекс при хора, не се откриват доловими концентрации *miltefosine* в серума и в плазмата (доза до 8 ml/дневно = 480 mg *miltefosine*/дневно; продължителност на лечението до 146 дни; граница на детекция 1 nmol/ml \approx 0.4 μ g/ml). Пероралното приложение на дози от 150 mg/дневно води до средно серумно ниво 67 nmol/ml. Следователно системната наличност на *miltefosine* е значително по-ниска след локално, отколкото след перорално приложение.

След приложение на 3 до 10 ml дневно Милтекс върху кожата при хора, са измерени плазмените нива на 3-алкилоксипропиленгликолите с газхроматограф-мас-спектрометър. Максималните плазмени концентрации след първото приложение варират от 149 до 2042 ng/ml 3-пропилоксипропиленгликол, от 16 до 223 ng/ml 3-хексилоксипропиленгликол и от 4 до 29 ng/ml 3-нонилоксипропилен-гликол. След 4-седмици ежедневно приложение, съответните плазмени концентрации са 567 до 3132 ng/ml, 74 до 288 ng/ml и 13 до 65 ng/ml.

5.3. Предклинични данни за безопасност

У плъхове, епидермалното приложение на единична доза до максимално допустимата се понася без системни реакции. Еднократно приложение за 24 часа на изключително висока доза (5 g/kg) понякога води до локална дегенерация и некроза на кожата. Приложението на Милтекс върху засегнатата кожа на зайци води до леко до умерено дразнене. Ежедневното епидермално приложение на *miltefosine* при прасета в продължение на 4 седмици, водещо до повишение на плазмените нива до около 5 nmol/ml, не води до системни ефекти. Могат да възникнат локални реакции като еритем, ексфолиация (хипер-/перакератоза) и възпалителни промени (дерматит), придружени с удебеляване на кожата (епидермална хиперплазия). Не се наблюдава сенсibiliзация.

Токсикологично релевантни данни са налични само в проучвания, при които *miltefosine* се прилага перорално за продължителен период от време - до около 1 година. Пероралното приложение се свързва с развитието на регресиращи и/или прогресиращи лезии, засягащи най-вече очите (дегенерация на ретината), бъбреците (хронична нефропатия) и органите с бързоделещи се клетки (атрофия/хиперплазия), както и репродуктивните органи (атрофия). Тези промени се наблюдават само след перорално приложение на дози, водещи до много по-високи плазмени нива на лекарството, в сравнение с тези при локалното му приложение (след приложение върху кожата не се установява наличието му в кръвта). Поради това рискът от възникване на системни токсични ефекти е приемливо нисък, а границите на безопасност при приложение върху кожата са достатъчно широки от токсикологична гледна точка.

Репродуктивна токсичност: Не са провеждани изследвания за токсичността на *miltefosine* върху репродуктивните органи (фертилност и износване). Няма данни за фазата след органогенезата. Изследванията обаче върху хроничната токсичност, по-специално при мъжки плъхове, лекувани с дози 10 mg/kg p.o. показват атрофия на репродуктивните органи. Това показва възможност за увреждане на фертилността при перорално приложение. При плъхове, ембриотоксичност (леталитет, малформации) се наблюдава при дози \geq 2.4 mg/kg/дневно p.o. При дози до 1.2 mg/kg/ден липсва съществен ефект. При зайци не се наблюдава ембриотоксичен ефект при дози до 2,4 mg/kg/ден. По-високите дози (\geq 6 mg/kg/ден) водят до смърт на ембрионите.

Мутагенност/Карциногенност. В двата направени теста (тест на Амес и хромозомен анализ *in vitro*), 3-алкилоксипропиленгликолите не са токсични нито за генома, нито за хромозомите. *Miltefosine* също няма никакъв ефект върху хромозомите - тестът на Амес и ДНК амплификацията не показват генотоксичен потенциал. Генната мутация V79 в клетки на бозайници възниква при концентрации от 0.75 μ g/ml без микрозомна активация и 50 μ g/ml с микрозомна активация. Мутацията показва репродуктивно повишение на честотата на мутантите. Въпреки че при този опит не може да се демонстрира зависимост от дозата, увеличението на честотата на мутантите предполага генотоксичен потенциал на *miltefosine*.

Няма проучвания за карциногенния потенциал на *miltefosine*, но той не може да бъде изключен.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

3-propyloxupropyleneglycol	31.600 g/100 ml
3-hexyloxupropyleneglycol	15.800 g/100 ml
3-onyloxupropyleneglycol	15.800 g/100 ml





Baxter Oncology

Citric acid	0.484 g/100 ml
Sodium hydroxid	0.227 g/100 ml
Water	30.889 g/100 ml

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия за съхранение

След отварянето, бутилката трябва да се пази в изправено положение и да се употребява не повече от 10 седмици.

6.5. Данни за опаковката

10 ml шишета (кафяво стъкло) с полипропиленова липетка и капачка от бял полипропилен.

6.6. Препоръки при употреба

Препоръчва се използването на приложените латексови ръкавици при кожно приложение на разтвор на Милтекс.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Baxter Oncology GmbH
Daimlerstraße 40
60314 Frankfurt
Germany

8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

9700276/15.05.1997

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

15.05.1997

10. Дата на последна актуализация на текста

Януари, 2002

