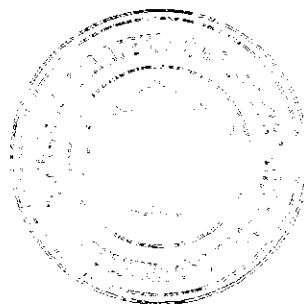


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА

COSMEGEN[®]
(*Dactinomycin, MSD*)



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COSMEGEN®*

(Космеген)

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 0.5 mg (500 µg) dactinomycin.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 12601/13.05.06	
691/28.02.06	<i>mel</i>

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ4.1 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 терапия на гестационна трофобластна наоплазия.

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 употребаОбщи 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 от части зависи от употребената доза.

Интравенозно приложение

Дозировките dactinomycin 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 препоръчаните

* Запазена марка на MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

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 $15 \mu\text{g/kg}$ или $400\text{-}600 \mu\text{g/m}^2$ телесна повърхност дневно, при интравенозно приложение за 5 дни. Изчисляване на дозите на прекалено пълни или едематозни пациенти трябва да става въз основа на телесната площ, 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/Юинг

При тумора на Уилмс, рабдомиосаркома и саркома на Ewing/Юинг са използвани схеми на лечение от $15 \mu\text{g/kg}$ дневно интравенозно за пет дни, включени в различни комбинации с други химиотерапевтични агенти.

Рак на тестисите

$1\ 000 \mu\text{g/m}^2$ интравенозно на ден 1 като част от комбинирана схема с cyclophosphamide, bleomycin, vinblastine и cisplatin.

Гестационна трофобластна неоплазия

При самостоятелно приложение - $12 \mu\text{g/kg}$ дневно интравенозно за 5 дена.

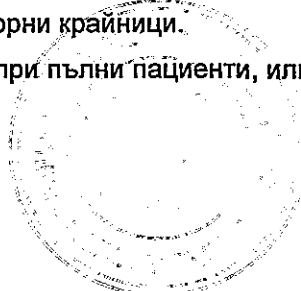
Като част от комбинирана схема с etoposide, methotrexate, folinic acid, vincristine, cyclophosphamide и cisplatin – $500 \mu\text{g}$ интравенозно на ден 1 и 2.

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:

- $50 \mu\text{g}$ (0.05 mg) на килограм телесна маса за долни крайници и таз.
- $35 \mu\text{g}$ (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 1.1мл стерилна вода за инжекции (без консерванти) спазвайки правилата на асептиката. Полученият разтвор съдържа около 500 µg (0.5 mg) на ml dactinomycin.

Парентералните лекарствени продукти трябва да се прегледат визуално за примеси и промяна на цвета преди да бъдат използвани, доколкото позволяват разтвора и контейнера. При приготвяне, COSMEGEN е прозрачен, златист разтвор.

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

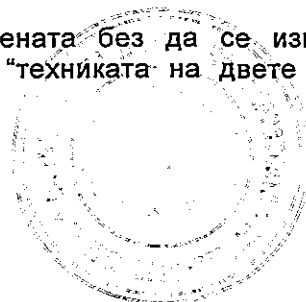
Въпреки, че приготвения разтвор на COSMEGEN е стабилен, той не съдържа консерванти и е възможно инцидентно микробно замърсяване. Всеки неизползван разтвор трябва да бъде изхвърлен. Използването на вода съдържаща консерванти (бензил алкохол или парабени), при разтварянето на COSMEGEN води до образуването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

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

Тъй като COSMEGEN е изключително корозивен към меките тъкани, е необходимо 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 само за венозно 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. Ако се осъществи инцидентен контакт в 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. Ако настъпи инцидентен контакт с кожата, засегнатата част трябва да се промие обилно с вода за поне 15 минути с премахване на замърсените дрехи и обувки. Трябва да се потърси незабавно медицинска помощ. Замърсените дрехи трябва да бъдат унищожени, а обувките да са основно почистени преди да се използват отново. (виж. 6.6 Препоръки при употреба)

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 летален изход.

4.4 СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА 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 dactinomycin (корозивност, канцерогенност, мутагенност, тератогенност), е необходимо специалните процедури за работа с препаратите 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 само за венозно 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. Ако се осъществи инцидентен контакт в 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. Ако настъпи инцидентен контакт с кожата, засегнатата част трябва да се промие обилно с вода за поне 15 минути с премахване на замърсените дрехи и обувки. Трябва да се потърси незабавно медицинска помощ. Замърсените дрехи трябва да бъдат унищожени, а обувките да са основно почистени преди да се използват отново. (виж. 6.6 Препоръки при употреба)

Ако настъпи екстравазация по време на венозно приложение, може да доведе до сериозно увреждане на меките тъкани. (виж. 6.6 Препоръки при употреба)

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, водещо 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 за 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 подтискане 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 появява 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 Уилмс, тъй като са отбелязвани хепатомегалия и повишени нива на AST. Най-общо, COSMEGEN не трябва да се използва едновременно с лъчелечение при тумори на Уилмс освен когато ползата надвишава рисковете.

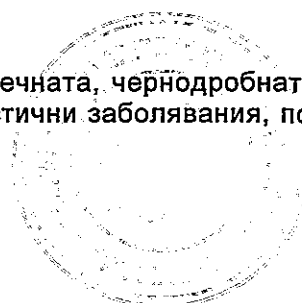
Съобщенията показват повишена заболеваемост от втори първичен тумор (вкл. левкемия) след комбинирано лъчелечение и антинеопластични агенти, като COSMEGEN. Мулти-модалната терапия изисква внимателно, дълготрайно наблюдение на преживелите онкологично болни.

COSMEGEN и регионална перфузионна терапия

Усложненията при перфузионната терапия са свързани основно с количествата на препаратите, които навлизат 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 костно мозъчната функция при пациенти с неопластични заболявания, получаващи



COSMEGEN. Бъбречната, чернодробната и костномозъчната функция трябва да бъдат проследявани често.

COSMEGEN може да взаимодейства с тестовите 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 ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Множество доказателства показват, че dactinomycin потенцира ефектите на лъчелечението. Dactinomycin може да интерферира с тестовите 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 при бременни само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Използване по време на кърмене

Не е известно дали този медикамент се екскретира в човешкото мляко. Тъй като много медикаменти се екскретират чрез 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, вземайки в 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 управляват 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 маскимуа 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:

Разни

Отпадналост, неразположение, летаргия, треска, миалгии, проктит, хипокалциемия, забавяне на растежа, инфекции.

Бял дроб

Пневмонит

Устна кухина

Хейлит, дисфагия, езофагит, улцерозен стоматит, фарингит.

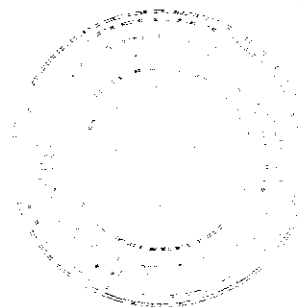
Гастроинтестинални

Анорексия, гадене, повръщане, коремни болки, диария, гастроинтестинални язви, чернодробна токсичност включително асцит, хепатомегалия, хепатит, и промени в тестовите за чернодробни функции. Гаденето и повръщането, които настъпват в първите часове след приложението на препарата могат да бъдат облекчени от приложението на антиеметици.

Съобщено е чернодробно вено-оклузивно заболяване, което може да бъде свързано с образуване на втресъдов съсирек и увреждане на много органи, при пациенти получаващи COSMEGEN като част от комбинирана химиотерапия. Зависимост, обаче, към отделните компоненти не е могла да бъде установена.

Хематологични

Анемия, до степен на апластична анемия, агранулоцитоза, левкопения, тромбоцитопения, панцитопения, ретикулоцитопения. Изследвания на тромбоцитите и белите кръвни клетки трябва да се извършва често за да се открие тежко подтискане 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 мазък. Това често трае до три седмици.



Дерматологични

Алопеция, кожни обриви, акне, реактивация на еритема или повишена пигментация на предхождащо облъчана кожа.

Меки тъкани

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. Епидермолиза, еритема и оток, понякога тежки, са наблюдавани при регионална перфузия на крайник.

Лабораторни тестове

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

4.9 ПРЕДОЗИРАНЕ

Налице е ограничена информация за предозирание при хора. Прояви на предозирание са гадене, повръщане, диария, стоматит, гастроинтестинални разязвявания, тежка хемопоеична депресия, остра бъбречна недостатъчност и смърт. Няма специфична информация за лечение при предозирание с COSMEGEN. Лечението е подкрепящо и симптоматично. Препоръчително е да се проверяват често бъбречната, чернодробната и костномозъчната функция.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

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 dactinomycin) 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 основанието за тяхното използване за лечението на определени видови карциноми. Експерименталните доказателства показват, че dactinomycin действа, като образува комплекси с дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК) и селективно инхибира ДНК-

контролирания синтез на рибонуклеинова киселина (РНК). Счита се, че dactinomycin инхибира протеиновия синтез посредством инхибирането на синтеза на месинджър РНК. Dactinomycin 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 проконтролирано 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 пациента с множество режими на лечение, включващи COSMEGEN. (вж. Таблицата)

Трето национално изследване на тумора на Уилмс

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	85.9	86.7
	K1	71.4	85.2
	K2	76.8	85.1
IV - благоприятна хистология	DD-RT	71.9	78.4
	J	77.9	86.6
V – неблагоприятна хистология	DD-RT	67.1	68.3
	J	62.4	68.4

VI неблагоприятна хистология	DD-RT	58.3	58.3
	J	52.9	52.3

- L COSMEGEN, винкристин (10 седм.)
- EE COSMEGEN, винкристин (26 седм.)
- DD COSMEGEN, доксорубицин, винкристин (65 седм.)
- DD1 COSMEGEN, доксорубицин, винкристин, (65 седм.), предш. рентген терапия (1000 рад)
- DD2 COSMEGEN, доксорубицин, винкристин, (65 седм.), предш. рентген терапия (2000 рад)
- DD-RT COSMEGEN, доксорубицин, винкристин, (65 седм.), предш. рентген терапия (съобр. възрастта)
- K COSMEGEN, винкристин (65 седм.)
- K1 COSMEGEN, винкристин, (65 седм.) предш. рентген терапия (1000 рад)
- K2 COSMEGEN, винкристин, (65 седм.) предш. рентген терапия (2000 рад)
- J COSMEGEN, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин (65 седм.)

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 както и интензивността на дозите на COSMEGEN.

В резултат е необходимо да се търси подходяща консултация с лекари, опитни в лечението на тумора на Wilms.

Рабдомиосарком

Третото Междугрупово Изследване на Рабдомиосарком (IRS-III) е проучило 1062 нелекувани педиатрични пациенти и млади хора (под 21 години) и е сравнило изхода от различните режими на лечение. COSMEGEN е бил включен като стандартен компонент на лечението; по този начин, сравнителни данни от това изследване не са налице. Независимо от това, то дава информация за изхода при лечението в 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)	Циклическая VA (1 година)	83+/-3	93+/-3
II благоприятна хистология (без орбита, глава и паратестикулярная область)	2(рандомизирани)	VA, доксорубицин, RT (1 год.)	77+/-6	89+/-8
		VA, RT (1 год.)	56+/-10	54+/-13
III (без тазовых, орбита, скальп, паратид, устная полость, ларинкс, орофаринкс и буза)	3(рандомизирани)	пульсовая VAC, RT (2 год.)	70+/-6	70+/-6
		пульсовая VADRC-VAC, CDDP, RT (2 год.)	62+/-5	63+/-5
		пульсовая VADRC-VAC, CDDP, VP-16, RT (2 год.)	56+/-4	64+/-5
IV – всички останали	3(рандомизирани)	пульсовая VAC, RT (2 год.)	27+/-8	27+/-6
		пульсовая VADRC-VAC, CDDP, RT (2 год.)	27+/-8	31+/-6
		пульсовая VADRC-VAC, CDDP, VP-16, RT (2 год.)	30+/-6	29+/-7

VA винкристин/COSMEGEN

VADRC винкристин/ доксорубицин/ циклофосфамид

VAC винкристин/COSMEGEN/ циклофосфамид

CDDP цисплатин

VP-16 етопозид
RT лъчелечение

Рак на тестисите

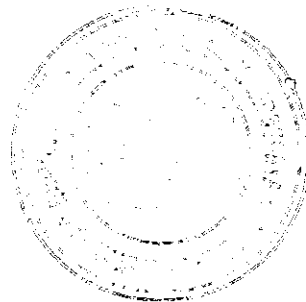
За лечението на метастатичния несеминоматозен тестикуларен рак са използвани комбинации от винбластин, циклофосфамид, COSMEGEN, блеомицин и цисплатин (VAB-6). При ретроспективния анализ на 142 пациенти с първичен напреднал стадии II или клиничен стадии III на рак на тестисите, при 112 (79%) е постигнато пълен отговор след лечение само с (VAB-6) или в комбинация с хирургично лечение. Рецидиви са редки (12%) и 117 от 166 пациента (71%) са категоризирани като живи без данни за заболяване за периода от 4 години, проследени от проучването.

Саркома на Ewing/Юинг

COSMEGEN в комбинация с винкристин, доксорубицин, циклофосфамид и лъчелечение е използван при лечението както на метастатичните така и на не-метастатичните форми на саркома на Ewing. От 120 предварително нелекувани пациенти с неметастатично заболяване лекувано с COSMEGEN, като част от поддържаща терапия в Обединеното Кралство (ET-1 Групата за изследване на детските неоплазми- проучване на саркома на Еуинг), 49 (41%) се без заболяване на петата година и 53 (44%) са живи на петата година. Резултатите при локализираните и метастатичните заболявания при предварително нелекувани пациенти, получавали COSMEGEN са довели до 31 от 44 пациента (70%) с пълен отговор след средно време на наблюдение от 83 седмици. Осем от 44 пациента (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 пациента с неметастатично заболяване третирани само с COSMEGEN, при 94% се е постигнала пълна и продължителна ремисия. За лечението на гестационна трофобластна неоплазия с лоша прогноза са използвани алтерниращи 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, dactinomycin се разпределя и сързва с тъканите. Резултати от изследване при пациенти с малигнен меланом получаващи 3H-dactinomycin показват, че dactinomycin се метаболизира в минимална степен, натрупва се в клетките с ядра и не прониква значително през кръвно-мозъчната бариера (<10%). Плазмената концентрация на 3H-dactinomycin спада бързо през първите два 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 dactinomycin при плъх е 460 µg/kg.

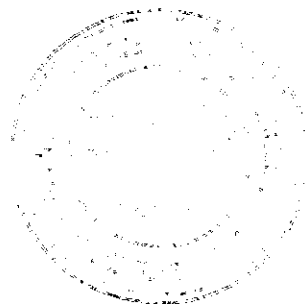
Канцерогенеза

Международната Агенция за Проучване на Рака е преценила, че dactinomycin е положителен канцероген при животни. Локализираните саркоми се проявяват при мишки и плъхове след многократно 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 седмица.

Мутагенност

Показано е, че dactinomycin е мутагенен в редица тестови системи, както ин-витро, така и ин-виво, 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

Dactinomycin е показал, 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 и техните количества

Mannitol –22.0 mg/флакон

6.2 Физико-химични 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. Всеки неизползван разтвор трябва да бъде изхвърлен.

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Данни за опаковката

COSMEGEN е стерил, жълт, лиофилизиран прах в стъклени флакони. Флаконите съдържат 0.5 mg (500 µg) dactinomycin и 22.0 mg mannitol.

6.6 Препоръки при употреба

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 само за венозно 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.

Специално поведение

Изследвания при животни са показали, че dactinomycin е корозивен по отношение на кожата, дразнещ за очите и лигавиците на дихателния тракт и е силно токсичен за оралните структури. 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 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 еднократни костюми) за предпазване на откритите кожни повърхности и избягване 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 изучени.

Мерки при инцидентен контакт

Ако се осъществи инцидентен контакт в 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. Ако настъпи инцидентен контакт с кожата, засегнатата част трябва да си промие обилно с вода за поне 15 минути със премахване на замърсените дрехи и обувки. Трябва да се потърси незабавно медицинска помощ. Замърсените дрехи трябва да бъдат унищожени, а обувките да са основно почистени преди да се използват отново. (вж. 4.4 СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПРИ УПОТРЕБА)

Поведение при екстравазация

Повече внимание при употребата на COSMEGEN ще намали шанса от перивенозна инфилтрация. (вж. 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения 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 с или без придружаващо парене, дори и кръвта да се връща добре при аспириране с инфузионата 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. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme IDEA INC.
Schathausenstrasse 136
8152 Glattbrugg
Switzerland

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛАХМ

9600350

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

29.12.1996/20.11.2002 г.

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Юни 2005

