

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного препарата Космеген®**

Регистрационный номер: П N012030/01-2000

Торговое название: Космеген®

Международное непатентованное название: дактиномицин.

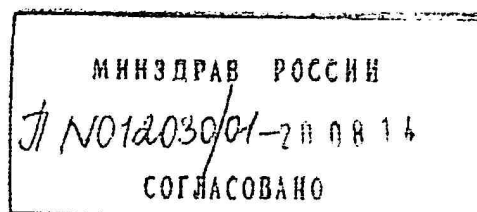
Лекарственная форма: лиофилизированный порошок для инъекций.

Состав

1 флакон содержит:

активное вещество: дактиномицин 0,55 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 22,0 мг (эквивалентно содержанию дактиномицина 0,5 мг/мл, маннитола 20,0 мг/мл).



Описание

Ллиофилизированный порошок от желтого до оранжевого цвета.

Фармакотерапевтическая группа:

противоопухолевое средство – антибиотик. Код АТХ: L01DA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дактиномицин является одним из представителей класса актиномицинов, группы антибиотиков, продуцируемых различными видами *Streptomyces*. Дактиномицин представляет собой основной компонент смеси актиномицинов, продуцируемых *Streptomyces parvullus*.

Действие дактиномицина основано на формировании комплексов с ДНК и селективном ингибировании ДНК-зависимого синтеза РНК. Считается, что дактиномицин ингибирует синтез протеина, ингибируя синтез матричной РНК. Дактиномицин ингибирует и синтез ДНК, но в значительно более высоких концентрациях, чем необходимо для ингибирования синтеза РНК.

Фармакокинетика

После внутривенного введения дактиномицин быстро распределяется и поступает практически во все ткани организма. Метаболизм минимальный, в незначительной степени проникает через гематоэнцефалический барьер ($<10\%$). Концентрация препарата в плазме быстро снижается в течение 2 часов, после чего интенсивность снижения концентрации замедляется; период полувыведения составляет примерно 36 часов. При нарушениях функции печени период полувыведения может увеличиваться. Приблизительно 30% от введенной дозы выводится с мочой и калом в неизменном виде в течение одной недели.

Показания к применению

- Опухоль Вильмса.
- Рабдомиосаркома.
- Саркома Юинга.
- Несеминозные злокачественные опухоли яичка.
- Гестационные трофобластические опухоли.
- Местно-рецидивирующие или местно-распространенные солидные опухоли.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к дактиномицину или любому другому компоненту препарата.
- Ветряная оспа или опоясывающий лишай.
- Детский возраст до 6 месяцев.
- Период грудного вскармливания.

С осторожностью: у пациентов старше 65 лет (вследствие повышенного риска миелосупрессии); после проведения химиотерапии или лучевой терапии; одновременный прием с живыми вирусными вакцинами; беременность.

Способ применения и дозы

Только для парентерального применения

Необходимо тщательно рассчитывать каждую дозу перед введением.

Внутривенное введение

Режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от переносимости препарата, размера и локализации опухоли, а также использования других видов лечения. При одновременной или ранее проводимой лучевой или химиотерапии может возникнуть необходимость в уменьшении обычно используемых доз препарата, приведенных ниже.

Интенсивность дозы при 2-недельном курсе для взрослых и детей не должна превышать 15 мкг/кг/сутки или 400-600 мкг/м² поверхности тела в сутки внутривенно в течение 5 дней.

При расчете необходимой дозы на кг массы тела для пациентов, страдающих ожирением или отеками, следует учитывать площадь поверхности тела, таким образом, чтобы результат соотносился с дозировками для пациентов с нормальной массой тела.

ОПУХОЛЬ ВИЛЬМСА

Назначают 45 мкг/кг Космегена® внутривенно в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами в различных схемах лечения.

РАБДОМИОСАРКОМА

Рекомендуемый режим – 15 мкг/кг в день внутривенно в течение пяти дней в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами в различных схемах лечения.

САРКОМА ЮИНГА

Назначают 1,25 мг/м² поверхности тела внутривенно в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами в различных схемах лечения.

НЕСЕМИНОМНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧКА

1000 мкг/м² внутривенно в первый день лечения в сочетании с циклофосфамидом, блеомицином, винбластином и цисплатином.

ГЕСТАЦИОННЫЕ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИЕ ОПУХОЛИ

12 мкг/кг в сутки внутривенно в течение 5 дней в качестве монотерапии.

500 мкг внутривенно в 1-й и 2-й дни, как компонент комбинированного режима с этопозидом, метотрексатом, кальция фолинатом, винкристином, циклофосфамидом и цисплатином.

Регионарная перфузия

РЕГИОНАРНАЯ ПЕРФУЗИЯ ПРИ МЕСТНО-РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИЛИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЯХ

- 50 мкг/кг (0,05 мг) массы тела при локализации опухоли в области нижних конечностей или области таза.
- 35 мкг/кг (0,035 мг) массы тела при локализации опухоли в области верхних конечностей.

Обычно, при назначении дозы препарата *пожилым пациентам* следует соблюдать осторожность и назначать сначала самые низкие дозы, имея в виду, что у данной группы пациентов чаще снижены функции печени, почек или сердца, а также учитывая наличие возможных сопутствующих заболеваний или лечение другими препаратами.

Космеген® не подвергается существенной элиминации через почки, поэтому при нарушении функции почек коррекции дозы Космегена® не требуется.

Способ применения

Космеген® растворяют в 1,1 мл стерильной воды для инъекций (без консервантов), соблюдая асептические меры предосторожности. Полученный раствор содержит приблизительно 500 мкг (0,5 мг) дактиномицина в 1 мл.

Перед применением препараты, предназначенные для парентерального введения, должны быть визуально проверены на предмет выявления

инородных частиц и изменения цвета, если раствор и упаковка это позволяют. После разведения Космеген® представляет собой прозрачный раствор золотистого цвета.

Сразу после разведения раствор дактиномицина можно добавлять в инфузионные растворы 5% декстрозы или 0,9 % раствора хлорида натрия либо напрямую, либо в трубку капельницы во время внутривенного введения.

Разведенный дактиномицин остается химически устойчивым раствором, однако препарат не содержит консервантов, что может привести к случайному попаданию микроорганизмов в раствор.

Неиспользованное количество приготовленного раствора необходимо утилизировать. Использование воды, содержащей консерванты (бензиловый спирт или парабены), для разведения Космегена® приводит к образованию осадка.

Имеются сообщения о частичном удалении Космегена® из внутривенных растворов при фильтровании через мембраны из эфиров целлюлозы, используемые в некоторых внутривенных растворах с встроенными фильтрами.

При введении лекарства непосредственно в вену без инфузионного раствора следует пользоваться «двух-игольным» методом. Одна стерильная игла используется для разведения препарата и извлечения из флакона рассчитанной дозы. Другая стерильная игла используется для непосредственного введения препарата в вену.

Побочное действие

При использовании Космегена® часто развиваются токсические реакции, которые могут быть тяжёлыми, что во многих случаях ограничивает назначаемые дозы препарата. Однако тяжесть токсических поражений может быть различной и лишь частично зависит от дозы лекарственного средства.

Токсические эффекты (за исключением тошноты и рвоты) обычно проявляются спустя два-четыре дня после прекращения курса терапии и достигают максимальной выраженности спустя одну или две недели. Имеются сообщения о летальных случаях. Однако обычно побочные эффекты носят обратимый характер и исчезают после прекращения терапии. Побочные эффекты включают в себя:

Со стороны крови и лимфатической системы: анемия, вплоть до апластической анемии, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, ретикулоцитопения, нейтропения, фебрильная нейтропения.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: пневмонит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, хейлит, дисфагия, эзофагит, язвенный стоматит, фарингит.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: токсическое поражение печени, включая изменения функциональных проб печени, асцит, гепатомегалию, гепатит, печеночную недостаточность с летальным исходом, первичный тромбоз печеночных вен, облитерирующий эндофлебит печеночных вен.

Со стороны кожи и кожных придатков: алоpecia, кожная сыпь, акне, многоформная эритема, рецидив эритемы или усиление пигментации участков кожи, ранее подвергавшихся облучению. В пост-регистрационный период зафиксированы случаи токсического эпидермального некролиза и синдрома Стивенса-Джонсона.

Дактиномицин оказывает чрезвычайно высокое коррозионное воздействие. Если во время внутривенного введения возникнет кровоизлияние, то это приведет к серьезному повреждению мягких тканей. По крайней мере в одном случае это привело к развитию контрактуры Дюпюитрена. Имеются сообщения об эпидермолизе, эритеме и отеке, иногда довольно выраженных, возникших при регионарной перфузии конечности.

Лабораторные данные: имеются сообщения о множественных нарушениях со стороны почек, печени и костного мозга у больных со злокачественными новообразованиями, получающих лечение Космегеном®. Рекомендуется частое обследование функции печени, почек и костного мозга.

Прочие: сепсис (включая нейтропенический сепсис) со смертельным исходом, недомогание, повышенная утомляемость, летаргический сон, лихорадка, миалгия, проктит, задержка роста и инфекционные заболевания, гипокальциемия.

Передозировка

Проявления передозировки включают тошноту, рвоту, диарею, мукозит (включая стоматит, желудочно-кишечное изъязвление), острое поражение кожи (включая шелушение, экзантему, десквамацию и эпидермолиз), выраженное угнетение гемопоэза, первичный тромбоз вен, острую почечную недостаточность, сепсис (включая нейтропенический сепсис) со смертельным исходом, а также летальный исход. Специфической информации о лечении передозировки Космегена® нет. Лечение симптоматическое и поддерживающее. Рекомендуется проводить регулярное исследование целостности кожных и слизистых покровов, а также функции почек, печени и костного мозга.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

При одновременном применении Космегена® и лучевой терапии усиливаются токсические явления со стороны органов желудочно-кишечного тракта и кроветворения.

При одновременном приеме с живыми вирусными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител в организме больного в ответ на введение вакцины.

Особые указания

Космеген® должен применяться только под тщательным наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых химиотерапевтических препаратов.

Тошноту и рвоту, которые возникают в течение первых нескольких часов после приема препарата, можно облегчить противорвотными препаратами.

На фоне терапии Космегеном® необходимо регулярно определять количество тромбоцитов и лейкоцитов в крови с целью выявления выраженного угнетения кроветворной функции, а также регулярно исследовать функцию почек и печени.

При развитии выраженной миелосупрессии терапия Космегеном®, особенно в тех случаях, когда он применяется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, должна быть прекращена до восстановления функции костного мозга. Обычно это занимает около трёх недель.

При введении Космегена® следует тщательно избегать экстравазации. При появлении первых признаков экстравазации (жжение или болезненность в месте инъекции или другие признаки) введение Космегена® следует немедленно прекратить; оставшаяся часть препарата должна быть введена в другую вену. На область экстравазации рекомендуется прикладывать лед на 15 минут 4 раза в сутки на протяжении 3-х дней. За пациентом рекомендуется установить тщательное наблюдение. В случае появления волдырей, язв и/или постоянной боли следует обсудить с пластическим хирургом возможность иссечения обширного участка кожи с последующей пересадкой расщепленного кожного лоскута.

Первичный тромбоз вен (главным образом печени) может привести к смерти пациента, особенно детей младше 48 месяцев.

Космеген® и техника регионарной перфузии

Осложнения после применения методики перфузии в основном связаны с количеством препарата, попавшего в системный кровоток, и могут включать угнетение кроветворной функции, абсорбцию токсических продуктов распада из участка массивной деструкции опухолевой ткани, повышенную восприимчивость к инфекциям, ухудшение заживления ран и поверхностное изъязвление слизистой желудка. Другие нежелательные эффекты могут включать отек вовлеченной конечности, повреждение мягких тканей в зоне перфузии и (возможно) венозные тромбозы.

Имеются данные об увеличении частоты токсических реакций со стороны ЖКТ и угнетении функции костного мозга при назначении комбинированной терапии, включающей Космеген® и лучевую терапию. Помимо этого, на нормальной коже, а также на слизистой щек и глотки могут обнаруживаться ранние признаки эритемы. Применение меньших, чем обычно, доз лучевой терапии в комбинации с Космегеном® вызывает появление эритемы и везикуляции, которые прогрессируют более быстро, проходя стадии уплотнения и десквамации. Заживление в этом случае может происходить в течение четырех-шести недель вместо двух-трех месяцев. Эритема, появившаяся в результате предшествующей лучевой терапии, может возникнуть повторно под воздействием монотерапии дактиномицином даже в том случае, когда облучение проводилось много месяцев назад, и с большей долей вероятности, если промежуток времени между двумя видами терапии был коротким. Такое потенцирование эффектов лучевой терапии имеет особое значение, когда зона облучения включает слизистую оболочку. Если облучение направлено в зону носоглотки, то комбинированное лечение может привести к тяжелому воспалению слизистой оболочки ротоглотки.

Выраженные реакции могут возникать в случае одновременного назначения высоких доз Космегена® и лучевой терапии, а также при повышенной чувствительности пациента к подобной комбинированной терапии.

Необходимо соблюдать особую осторожность при применении Космегена® во время двухмесячной лучевой терапии по поводу лечения правосторонней опухоли Вильмса, поскольку имеются данные о развитии гепатомегалии и повышении уровня АСТ. Не рекомендуется назначать Космеген® одновременно с лучевой терапией для лечения опухоли Вильмса за исключением тех случаев, когда польза для пациента превосходит возможный риск.

Имеются сообщения, свидетельствующие об учащении случаев возникновения вторичных злокачественных новообразований, включая лейкемию, после применения схем лечения, включающих дактиномицин, независимо от одновременного назначения лучевой терапии.

Женщинам и мужчинам во время лечения и в течение 3-х месяцев после окончания терапии Космегеном® следует использовать надежные способы контрацепции.

При использовании препарата должны соблюдаться все обычные инструкции, принятые для применения цитотоксических препаратов. При попадании его на кожу или слизистые оболочки их следует немедленно и тщательно промыть водой, физиологическим раствором.

Применение при беременности и кормлении грудью

Адекватных и контролируемых клинических исследований применения препарата у беременных женщин не проводилось. Космеген® следует назначать беременным женщинам только в том случае, если возможная польза лечения превышает потенциальный риск для плода. На фоне терапии Космегеном® необходимо использовать надежные методы контрацепции: женщины, обладающие детородным потенциалом, должны быть предупреждены о нежелательности беременности на фоне терапии. Если Космеген® применяется на фоне беременности или если беременность

наступила на фоне приема препарата, пациентку необходимо информировать о потенциальном вреде для плода.

Неизвестно, выделяется ли препарат с грудным молоком. Так как многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком, а также из-за возможных тяжёлых побочных эффектов Космегена® у детей препарат противопоказан при кормлении грудью.

Влияние на способность к управлению автомобилем и сложными механизмами

Прием данного лекарственного препарата связан с возникновением тяжелых побочных эффектов, которые могут повлиять на способность некоторых пациентов к управлению автомобилем и механизмами.

Во время приема Космегена® рекомендуется воздержаться от вождения автомобиля и управления сложными механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизированный порошок для инъекций 0,5 мг.

По 0,5 мг (500 мкг) лиофилизата во флаконах темного стекла.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Бакстер Онколоджи ГмбХ

Кантштрассе 2,

33790 Халле/Вестфален,

Германия

Держатель регистрационного удостоверения

Лундбек Фармасьютиклз Айленд Лимитед, Ирландия

Организация, уполномоченная держателем регистрационного удостоверения на принятие претензий от потребителей

Представительство компании «Лундбек Экспорт А/С»

2-й Крутицкий пер., 18, стр.1,

Москва, 109044

Тел. (495) 380-31-97

Менеджер по регистрации
и фармаконадзору

А. М.

А.Ю. Терентьева

