

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Дактиномицин Фармасинтез, 0,5 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и перфузий.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: дактиномицин.

Каждый флакон содержит 0,55 мг дактиномицина.

Каждый мл восстановленного раствора содержит 0,5 мг дактиномицина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения и перфузий.

Лиофилизированный порошок от желтого до оранжевого цвета.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Препарат Дактиномицин Фармасинтез показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет для лечения следующих опухолей:

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

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Препарат Дактиномицин Фармасинтез должен применяться только под тщательным наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых химиотерапевтических препаратов.

**Режим дозирования**

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/м<sup>2</sup> поверхности тела в сутки внутривенно в течение 5 дней. При расчете необходимой дозы на кг массы тела для пациентов с ожирением или отеками, следует учитывать площадь поверхности тела таким образом, чтобы результат соотносился с дозами для пациентов с нормальной массой тела.

#### Опухоль Вильмса

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

#### Рабдомиосаркома

Рекомендуемый режим – 15 мкг/кг в день внутривенно в течение 5 дней в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами в различных схемах лечения.

#### Саркома Юинга

Назначают 1,25 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела внутривенно в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами в различных схемах лечения.

#### Несеминозные злокачественные опухоли яичка

1000 мкг/м<sup>2</sup> внутривенно в первый день лечения в сочетании с циклофосфамидом, блеомицином, вибластином 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

#### Местно-рецидивирующие или местно-распространенные солидные опухоли

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

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

Обычно, при назначении дозы дактиномицина 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.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Дактиномицин не подвергается существенной элиминации через почки, поэтому при нарушении функции почек коррекции дозы дактиномицина не требуется.

### Дети

Режим дозирования для детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Препарат Дактиномицин Фармасинтез противопоказан детям в возрасте младше 6 месяцев.

### Способ применения

Препарат вводится внутривенно или в виде регионарной перфузии.

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

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

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

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

### **4.3. Противопоказания**

- Гиперчувствительность к дактиномицину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Ветряная оспа или опоясывающий лишай.
- Детский возраст до 6 месяцев.
- Период грудного вскармливания.

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

##### Тошнота и рвота

Тошноту и рвоту, которые возникают в течение первых нескольких часов после применения препарата, можно облегчить применением противорвотных препаратов.

##### Миелосупрессия

При развитии выраженной миелосупрессии терапия дактиномицином, 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 3 недель. Препарат Дактиномицин Фармасинтез следует применять с осторожностью у пациентов старше 65 лет вследствие повышенного риска миелосупрессии.

##### Экстравазация

При введении дактиномицина следует тщательно избегать экстравазации. При появлении первых признаков экстравазации (жжение или болезненность в месте инъекции или другие признаки) введение дактиномицина следует немедленно прекратить; оставшаяся часть препарата должна быть введена в другую вену. На область экстравазации рекомендуется прикладывать лед на 15 мин 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

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

##### Дактиномицин и техника регионарной перфузии

Осложнения после применения техники 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.

### Комбинация с лучевой терапией

Имеются данные об увеличении частоты токсических реакций со стороны ЖКТ и угнетении функции костного мозга при назначении комбинированной терапии, включающей дактиномицин 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 дактиномицином вызывает появление эритемы и везикуляции, которые прогрессируют более быстро, проходя стадии уплотнения и десквамации. Заживление в этом случае может происходить в течение 4–6 недель вместо 2–3 месяцев. Эритема, появившаяся в результате предшествующей лучевой терапии, может возникнуть повторно под воздействием терапии 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 дактиномицина и лучевой терапии, а также при повышенной чувствительности пациента к подобной комбинированной терапии.

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

### Вторичные злокачественные новообразования

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

### Контрацепция

Женщинам и мужчинам во время лечения и в течение 3 месяцев после окончания терапии дактиномицином следует использовать надежные способы контрацепции.

### Лабораторные тесты

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

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

В период лечения не рекомендуется проведение вакцинации живыми вирусными вакцинами. При одновременном применении с живыми вирусными вакцинами возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса, усиление его побочных/неблагоприятных эффектов и/или снижение выработки антител в организме пациента в ответ на введение вакцины.

При одновременном применении дактиномицина с препаратами, оказывающими миелотоксическое действие, возможно усиление токсического эффекта.

При одновременном применении дактиномицина с урикозурическими средствами повышается риск возникновения нефропатии.

Может усиливать кардиотоксическое действие доксорубина, ослаблять эффект витамина К.

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

### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Женщины с детородным потенциалом/контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам и мужчинам во время лечения и в течение 3 месяцев после окончания терапии дактиномицином следует использовать надежные способы контрацепции. Женщины, обладающие детородным потенциалом, должны быть предупреждены о нежелательности беременности на фоне терапии.

#### Беременность

Адекватных и контролируемых клинических исследований применения дактиномицина у беременных женщин не проводилось. Дактиномицин следует назначать беременным женщинам только в том случае, если возможная польза лечения превышает потенциальный риск для плода.

Если дактиномицин применяется на фоне беременности, или если беременность наступила на фоне применения препарата, пациентку необходимо информировать о потенциальном вреде для плода.

## Лактация

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

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Применение дактиномицина связано с возникновением тяжелых нежелательных реакций, которые могут повлиять на способность некоторых пациентов к управлению транспортными средствами и работе с механизмами.

Во время применения дактиномицина рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

При применении дактиномицина часто развиваются токсические реакции, которые могут быть тяжелыми, 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 2–4 дня после прекращения курса терапии и достигают максимальной выраженности спустя 1 или 2 недели. Имеются сообщения о летальных случаях. Однако обычно нежелательные реакции носят обратимый характер и исчезают после прекращения терапии.

#### Резюме нежелательных реакций

*Инфекции и инвазии:* сепсис (включая нейтропенический сепсис) со смертельным исходом, инфекционные заболевания.

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

*Нарушения метаболизма и питания:* анорексия, гипокальциемия.

*Нарушения со стороны нервной системы:* сонливость.

*Нарушения со стороны сосудов:* первичный тромбоз печеночных вен, облитерирующий эндофлебит печеночных вен.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:*  
пневмонит.

*Желудочно-кишечные нарушения:* тошнота, рвота, боли в животе, диарея, язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, хейлит, дисфагия, эзофагит, язвенный стоматит, фарингит, проктит.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* токсическое поражение печени, включая изменение функциональных проб печени, асцит, гепатомегалию, гепатит, печеночную недостаточность с летальным исходом.

*Нарушения со стороны скелетной, мышечной и соединительной ткани:* задержка роста, миалгия.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* алопеция, кожная сыпь, акне, многоформная эритема, рецидив эритемы или усиление пигментации участков кожи, ранее подвергавшихся облучению. В пострегистрационный период зафиксированы случаи токсического эпидермального некролиза и синдрома Стивенса-Джонсона.

*Общие нарушения и реакции в месте введения:* недомогание, повышенная утомляемость, лихорадка.

*Лабораторные и инструментальные данные:* имеются сообщения о множественных нарушениях со стороны почек, печени и костного мозга у пациентов со злокачественными новообразованиями, получающих лечение дактиномицином. Рекомендуется частое обследование функции печени, почек и костного мозга.

*Общие нарушения и реакции в месте введения*

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.

#### Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата



через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

#### 4.9. Передозировка

##### Симптомы

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.

##### Лечение

Специфической информации о лечении передозировки дактиномицином нет. Лечение симптоматическое и поддерживающее. Рекомендуется проводить регулярное исследование целостности кожных и слизистых покровов, а также функции почек, печени и костного мозга.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; цитотоксические антибиотики и родственные соединения; актиномицины.

Код АТХ: L01DA01.

##### Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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.

## **5.2. Фармакокинетические свойства**

### Распределение

После внутривенного введения дактиномицин быстро распределяется и поступает практически во все ткани организма. Дактиномицин в незначительной степени проникает через гематоэнцефалический барьер (<10%).

### Биотрансформация

Метаболизм минимальный.

### Элиминация

Концентрация препарата в плазме быстро снижается в течение 2 ч, после чего интенсивность снижения концентрации замедляется. Период полувыведения составляет примерно 36 ч. Приблизительно 30% от введенной дозы выводится почками и через кишечник в неизмененном виде в течение 1 недели.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Маннитол.

### **6.2. Несовместимость**

Использование воды, содержащей консерванты (бензиловый спирт или парабены), для разведения препарата Дактиномицин Фармасинтез приводит к образованию осадка.

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

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года.

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 0,55 мг дактиномицина (эквивалентно содержанию дактиномицина 0,5 мг/мл) помещают во флаконы вместимостью 3 мл из темного стекла типа I, герметично укупоренные резиновой бромбутиловой пробкой и обжатые алюминиевым колпачком типа «flip – off».

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Меры предосторожности при обращении с препаратом

Дактиномицин высокотоксичен. При работе с препаратом Дактиномицин Фармасинтез следует соблюдать правила обращения с цитотоксическими препаратами. Следует избегать вдыхания пыли или паров, а также контакта с кожей или слизистыми оболочками (особенно глаз). При попадании препарата на кожу или слизистые оболочки их следует немедленно и тщательно промыть водой, физиологическим раствором.

Приготовление раствора и введение препарата

Препарат Дактиномицин Фармасинтез 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 введением препарат должен быть визуально проверен на предмет выявления инородных частиц и изменения цвета. После разведения препарат Дактиномицин Фармасинтез представляет собой прозрачный раствор от желтого до оранжевого цвета.

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

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

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

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

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: [info-psn@pharmasyntez.com](mailto:info-psn@pharmasyntez.com)

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: [info-psn@pharmasyntez.com](mailto:info-psn@pharmasyntez.com)

## **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Дактиномицин Фармасинтез доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://eec.eaeunion.org/>