

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Космеген, 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

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Только для парентерального применения

Необходимо тщательно рассчитывать каждую дозу перед введением.

Режим дозирования

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 препарата Космеген внутривенно в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами в различных схемах лечения.

Рабдомиосаркома

Рекомендуемый режим — 15 мкг/кг/сут 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 фолином, винкристином, циклофосфамидом и цисплатином.

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.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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 снижена функция печени, почек или сердца, а также учитывая наличие возможных сопутствующих заболеваний или лечение другими препаратами.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Дети

Режим дозирования для детей от 6 месяцев не отличается от режима дозирования для взрослых.

Космеген противопоказан у детей в возрасте до 6 месяцев.

Способ применения

Препарат вводится внутривенно или в виде регионарной перфузии.

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

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

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

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

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

Тошнота и рвота

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

Миелосупрессия

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. Препарат Космеген следует применять с осторожностью у пациентов старше 65 лет вследствие повышенного риска миелосупрессии.

Экстравазация

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 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.

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.

Комбинация с лучевой терапией

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 пузырей, 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 активности АСТ. Не рекомендуется назначать Космеген 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.

Лабораторные тесты

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом/контрацепция у мужчин и женщин:

Женщинам во время лечения и в течение 7 месяцев после окончания терапии препаратом Космеген следует использовать надежные способы контрацепции. Из-за возможной генотоксичности препарата мужчинам рекомендуется использовать эффективные способы контрацепции во время лечения препаратом Космеген и в течение 4 месяцев после окончания терапии. Женщины, обладающие детородным потенциалом, должны быть предупреждены о нежелательности беременности на фоне терапии.

Беременность

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

Лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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.

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 дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: пневмонит.

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

Нарушения 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 эндوفлебит печеночных вен.

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.

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

Общие нарушения и реакции в месте введения: недомогание, повышенная утомляемость, лихорадка. 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. Имеются сообщения об эпидермолизе, эритеме и отеке, иногда довольно выраженных, возникших при регионарной перфузии конечности.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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»:
<http://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 препаратом Космеген 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

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.

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*.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Неприменимо.

Распределение

После внутривенного введения дактиномицин быстро распределяется и поступает практически во все ткани организма.

Препарат в незначительной степени проникает через гематоэнцефалический барьер (<10%).

Биотрансформация

Метаболизм минимальный.

Элиминация

Концентрация препарата в плазме быстро снижается в течение 2 часов, после чего интенсивность снижения концентрации замедляется; период полувыведения составляет примерно 36 часов. Приблизительно 30% от введенной дозы выводится с мочой и калом в неизменном виде в течение одной недели.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол.

6.2. Несовместимость

Использование воды, содержащей консерванты (бензиловый спирт или парабены), для разведения Космегена 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)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 0,55 мг дактиномицина (эквивалентно содержанию дактиномицина 0,5 мг/мл) во флаконах объемом 3 мл из темного стекла класса I.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в картонную пачку с возможным наличием элементов контроля первого вскрытия (специальные стикеры) на пачке.

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

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.

Приготовление раствора

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.

Совместимость с другими препаратами

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.

Особые указания по работе с препаратом

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.

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 Космегена из внутривенных растворов при фильтровании через мембраны из эфиров целлюлозы, используемые в некоторых внутривенных растворах 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.

Особые требования к утилизации

Неиспользованное количество приготовленного раствора необходимо утилизировать.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция/France

Рекордати Рэа Дизизез/ Recordati Rare Diseases

Tour Hekla, 52 Avenue du Général de Gaulle, 92800 Puteaux, France

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Русфик»

123610, Россия, Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ.

Тел.: +7 (495) 249 06 59

Адрес электронной почты: PVRussia@recordati.com.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Космеген доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC