

Переклад Українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Бурцева І.Ю.), інформації про застосування лікарського засобу

До Реєстраційного посвідчення

№ _____ від _____.

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

КОСМЕГЕН® ЛІОВАК* 500 мікрограмів, порошок для розчину для ін'єкцій

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Космеген Ліовак постачається у вигляді жовто-помаранчевого ліофілізованого порошку у флаконах, що містять 500 мікрограмів дактиноміцину та 20 мг манітолу E421.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Ліофілізований порошок для приготування розчину для ін'єкцій.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Космеген – цитотоксичний антинеопластичний антибіотик з імуносупресивними властивостями.

Космеген у складі комбінованої хіміотерапії та/або мультимодального режиму лікування показаний для лікування пухлини Вільмса, рабдоміосаркоми дітей, саркоми Юінга та метастатичного несеміномного раку сім'яних залоз.

Космеген показаний для монотерапії або в складі комбінованого хіміотерапевтичного режиму для лікування гестаційної трофобластичної неоплазії.

Космеген як компонент регіонарної перфузії в комбінації з мелфаланом показаний для лікування місцевого рецидиву або локорегіонарних метастазів меланоми.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Токсичні реакції, спричинені Космегеном, спостерігаються часто й можуть бути тяжкими (див. розділ 4.8 «Небажані ефекти»), що в багатьох випадках обмежує кількість препарату, яка може бути введена. Однак тяжкість токсичності значною мірою варіює й лише частково залежить від застосованої дози.

Ліофілізований перекладач
Базилевська Єкатерина
Директор ПВ «Крайсмед»
Бурцева І.Ю.

ПВ «Крайсмед»
10.11.17
10.11.17 І.

Дозування

Внутрішньовенне введення

Дозування Космегену різниться залежно від переносимості препарату пацієнтом, розміру та розташування новоутворення, а також від застосування інших форм терапії. Може виникнути необхідність у зменшенні звичайної дози, як пропонується нижче, якщо одночасно застосовують додаткову хіміотерапію або променеву терапію, або ж якщо їх застосовували раніше.

Дозу Космегену розраховують у мікрограмах. Інтенсивність дози для двотижневого циклу для дорослих або дітей не повинна перевищувати 15 мікрограмів на кілограм на добу або 400-600 мікрограмів на квадратний метр поверхні тіла на добу внутрішньовенно протягом п'яти діб. Розрахунок дози для пацієнтів з ожирінням або значними набряками слід здійснювати на основі площі поверхні тіла, намагаючись співвіднести дозування з безжировою масою тіла.

З огляду на вищу частоту токсичних ефектів Космегену в дітей молодшого віку, препарат слід застосовувати в дітей віком до 12 місяців тільки у випадках, коли користь перевищує ризики.

Можливе застосування широкого спектру монотерапії та комбінованої хіміотерапії з Космегеном у складі. Оскільки хіміотерапевтичні режими безперервно змінюються, дозування та введення препарату слід здійснювати під безпосереднім наглядом лікарів, знайомих з сучасної онкологічною практикою та новими досягненнями терапії. В основу описаних нижче режимів покладено огляд сучасної літератури, присвяченої питанням терапії Космегеном; всі вони розроблені за схемою на цикл.

Пухлина Вільмса

Режимами передбачено введення 45 мікрограмів на кілограм внутрішньовенно в різноманітних комбінаціях та за схемами, що мають у складі інші хіміотерапевтичні засоби.

Рабдоміосаркома

Режимами передбачено введення 15 мікрограмів на кілограм внутрішньовенно на добу протягом п'яти діб у різноманітних комбінаціях та за схемами, що мають у складі інші хіміотерапевтичні засоби.

Саркома Юінга

Режимами передбачено введення 1,25 міліграмів на кв. м поверхні тіла внутрішньовенно в різноманітних комбінаціях та за схемами, що мають у складі інші хіміотерапевтичні засоби.

Карцинома сім'яних залоз

Введення 1000 мікрограмів на кв. м поверхні тіла внутрішньовенно в складі різноманітних комбінованих режимів з циклофосфамідом, блеоміцином, вінбластином та цисплатином.

Гестаційна трофобластична неоплазія

Введення 12 мікрограмів на кілограм на добу протягом п'яти діб як монотерапії.

Введення 500 мікрограмів внутрішньовенно в Дні 1 і 2 в складі комбінованого режиму з етопозидом, метотрексатом, фоліною кислотою, вінкристином, циклофосфамідом та цисплатином.

Зважовані референти ТОВ "Крайо АТО"
Бурцева Катерина Ігорівна
Бурцева ТОВ "Крайо АТО"
Бурцева Ю. М. 17
2.

Пацієнти літнього віку: наведені вище загальні положення стосуються також і літніх пацієнтів. Введення Космегену пацієнтам літнього віку може супроводжуватися підвищеним ризиком мієлосупресії порівняно з більш молодими пацієнтами.

Регіонарна перфузія при місцевих рецидивах та локорегіонарних метастазах меланоми
Схеми дозування та методика як така варіює в різних дослідників, а тому більш детальну інформацію слід шукати в опублікованій літературі. В більшості випадків пропонуються такі дози:

Для нижніх кінцівок або тазу – 50 мікрограмів на кілограм маси тіла.

Для верхніх кінцівок – 35 мікрограмів на кілограм маси тіла.

Можливі рекомендації щодо застосування нижчих доз у пацієнтів з ожирінням або в тих, хто раніше отримав хіміотерапію або променеву терапію.

Спосіб застосування

Відновлений розчин дактиноміцину можна додавати до інфузійного розчину 5% декстрази для ін'єкцій або натрію хлориду для ін'єкцій, або ж безпосередньо в катетер використовуваної інфузійної системи.

Хоча відновлений Космеген є хімічно стабільним, препарат не містить консервантів, а тому можлива випадкова мікробна контамінація. Всю невикористану частину розчину слід утилізувати.

Повідомляється про часткове затримання дактиноміцину з внутрішньовенних розчинів мембранними фільтрами з ефіру целюлози, що використовуються в деяких фільтрах систем для внутрішньовенного введення.

Якщо Космеген вводиться безпосередньо у вену без використання інфузійної системи, слід застосовувати «двоголкову» техніку. Слід відновити розраховану дозу й відібрати її з флакона за допомогою однієї стерильної голки; після цього безпосереднє введення в вену слід виконати іншою стерильною голкою.

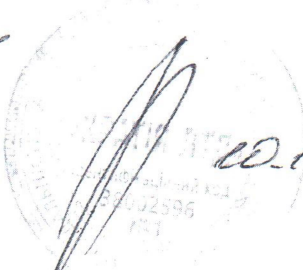
Інструкції щодо відновлення лікарського засобу перед введенням наведені в розділі 6.6.

4.3 Протипоказання

Гіперчутливість до будь-якого компоненту цього препарату.

Застосування в пацієнтів з вітряною вісною або оперізувальним герпесом. Якщо Космеген вводиться під час або незабаром після перенесеного захворювання на вітряну віспу або оперізувальний герпес, може розвинутися тяжке генералізоване захворювання, іноді з летальним наслідком.

Авторизований перекладач ТОВ "Кратіо ПТД"
Базилевська Єкатерина Іванівна 10.11.17
Директор ТОВ "Кратіо ПТД"
Бурчак Ю.О. 10.11.17



3.

4.4 Особливі застереження та запобіжні заходи для використання

Космеген слід вводити тільки під наглядом лікаря, який має досвід застосування протипухлинних хіміотерапевтичних засобів. З огляду на токсичні властивості актиноміцину (наприклад, корозійну активність, канцерогенність, мутагенність, тератогенність), перед роботою з препаратом слід ознайомитися зі спеціальними процедурами і неухильно їх дотримуватися.

Космеген – ВИСОКОТОКСИЧНИЙ препарат, а тому робота як з порошком, так і з розчином, а також його введення, вимагають підвищеної обережності. Оскільки Космеген є вкрай корозійно-активним для м'яких тканин, він призначений для внутрішньовенного введення. Необхідно уникати вдихання порошку або випарів, а також контакту препарату зі шкірою та слизовими оболонками, особливо слизовими оболонками очей. Під час роботи з Космегеном слід використовувати відповідне захисне обладнання. У разі випадкового потрапляння препарату слід негайно промити око великою кількістю води, нормального сольового розчину або ізотонічного сольового іригаційного розчину протягом не менш як 15 хвилин, після чого звернутися за консультацією до офтальмолога. У разі випадкового потрапляння препарату на шкіру уражену частину слід негайно промити великою кількістю води протягом не менш як 15 хвилин, знявши забруднений одяг та взуття. Слід негайно звернутися по медичну допомогу. Забруднений одяг слід знищити, а взуття ретельно очистити перед повторним використанням (див. розділ 6.6 «Особливі запобіжні заходи для утилізації»).

Як і всі антинеопластичні засоби, Космеген є токсичним препаратом, що вимагає частого та ретельного спостереження за пацієнтом щодо можливих небажаних реакцій. Ці реакції можуть вражати будь-які тканини тіла, найчастіше - гемопоетичну систему, що призводить до розвитку мієлосупресії. Не можна забувати про ймовірність анафілактоїдної реакції.

Вкрай важливо щодня оглядати пацієнта на предмет токсичних побічних ефектів, якщо застосовується комбінована терапія, оскільки повний курс терапії час від часу погано переноситься. У разі розвитку стоматиту, діареї або вираженого пригнічення гемопоезу на фоні терапії ці препарати слід відмінити, поки пацієнт не відновиться.

Окклюзивне захворювання вен

Окклюзивне захворювання вен (переважно печінкових) може зумовити летальний наслідок, особливо в дітей віком до 48 місяців (див. розділ 4.8 «Небажані ефекти: шлунково-кишковий тракт»).

Космеген і променева терапія

Повідомляється про підвищену частоту шлунково-кишкової токсичності та пригнічення червоного кісткового мозку на фоні комбінованої терапії, що включає в себе Космеген і променеву терапію. Крім того, на здоровій шкірі, а також на слизових оболонках шік та глотки, може з'явитися рання еритема. Менша від звичайної доза опромінення, застосована в комбінації з Космегеном, спричиняє еритему й утворення везикул, що швидко прогресують у стадії пігментації та десквамації. Загоєння відбувається через чотири-шість тижнів, рідше – через два-три місяці. Під впливом монотерапії Космегеном можлива реактивація еритеми, що виникла в результаті перенесеної раніше променевої терапії, навіть якщо променева терапія проводилася багато місяців тому, й особливо, якщо інтервал між двома формами терапії короткий. Таке посилення ефекту опромінення становить особливу проблему, якщо променева терапія зачіпає слизові оболонки. Якщо опромінення спрямоване на носоглотку, вищезгадане поєднання може спричинити тяжке запалення слизових оболонок ротової порожнини та гло-

Авторизований персонал ДВ «Креліс ЛТД»
Базилевська Євгеніна Руф. 10.11.17
Директор ДВ «Креліс ЛТД»
Бурцева І.О. 10.11.17

тки. Виражені реакції можливі, якщо використовуються високі дози як Космегену, так і променевої терапії, або якщо пацієнт особливо чутливий до такого комбінованого лікування. Особливої обережності вимагає застосування Космегену протягом двох місяців після опромінення з метою лікування правобічної пухлини Вільмса, оскільки в таких випадках спостерігалися гепатомегалія та підвищення рівнів АСТ.

Як правило, Космеген не слід застосовувати одночасно з променевою терапією для лікування пухлини Вільмса, окрім випадків, коли користь переважає ризики.

Повідомляється про підвищення частоти вторинних первинних пухлин (в тому числі лейкозу) після лікування опроміненням та антинеопластичними засобами, такими, як Космеген. Мультимодальна терапія зумовлює потребу в ретельному тривалому спостереженні за пацієнтами з раком, які вижили.

Лабораторні аналізи

Повідомляється про різноманітні відхилення від норми функціональних показників нирок, печінки та червоного кісткового мозку в пацієнтів з новоутвореннями, які приймали Космеген. Слід часто проводити оцінювання функції нирок, печінки та червоного кісткового мозку.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Численні дані свідчать, що Космеген потенціює ефекти рентгенотерапії. Ймовірно, що правильно й протилежно: Космеген може бути більш ефективним у разі одночасного застосування променевої терапії. Див. розділ 4.4 «Космеген і променева терапія».

Космеген може впливати на результати біологічних аналізів з метою визначення рівнів антибактеріальних лікарських засобів.

4.6 Фертильність, вагітність та лактація

Доведено, що дактиноміцин тератогенний у тварин, і його, зазвичай, не слід застосовувати у вагітних жінок.

Космеген (дактиноміцин) не слід застосовувати в жінок, які годують груддю.

4.7 Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами

Дані відсутні. Слід враховувати можливі побічні ефекти – підвищену втомлюваність та апатію (див. розділ 4.8 «Небажані ефекти»).

4.8 Небажані ефекти

Токсичні ефекти (за винятком нудоти й блювання), зазвичай, не виявляють себе, поки не мине дві-чотири доби після закінчення курсу терапії, та не досягають максимуму поки не мине 1-2 тижні. Повідомлялося про випадки смерті. Однак побічні ефекти в більшості випадків минають після припинення терапії і є такими:

Інфекційні та інвазивні захворювання:

Сепсис (в тому числі нейтропенічний сепсис) з летальним наслідком, інфекція, фарингіт.

Аваризований перекладач П.В. Крайне ЛТД
Базилевська Єкатерина Ю.О.
Директор П.В. Крайне ЛТД
Бурцева Т.Ю.
20.01.17

Метаболічні та аліментарні розлади:

Анорексія, гіпокальціємія.

Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння:

Пневмоніт.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту:

Нудота, блювання, біль у животі, діарея, утворення виразок шлунку та кишечника, хейліт, дисфагія, езофагіт, проктит, виразковий стоматит. Нудоту та блювання, що з'являються рано протягом перших п'яти годин після введення препарату, можна полегшити, застосувавши антиеметики.

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів:

Печінкова токсичність проявляється у вигляді відхилення від норми функціональних показників, асцит, гепатомегалія, гепатиту та печінкової недостатності (повідомляється про випадки смерті). Оклюзивне захворювання печінкових вен, що може супроводжуватися порушенням внутрішньосудинного згортання крові та поліорганною недостатністю, спостерігалось в пацієнтів, які приймали Космеген у складі хіміотерапевтичного режиму, що включав у себе різні лікарські засоби (див. розділ 4.4 «Особливі застереження та запобіжні заходи для застосування: Оклюзивне захворювання вен»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи:

Анемія (аж до апластичної анемії), агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, ретикулоцитопенія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія. Слід часто виконувати визначення кількості тромбоцитів та лейкоцитів, щоб вчасно виявити серйозне пригнічення гемопоєзу. Якщо спостерігається значне зменшення кількості, слід призупинити лікування дактиноміцином і дати відновитися кістковому мозку. Нерідко відновлення займає до трьох тижнів.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини:

Алопеція, шкірний висип, мультиформна еритема, акне, загострення еритеми або посилення пігментації раніше опроміненої шкіри. У післяреєстраційному періоді траплялися випадки токсичного епідермального некролізу (ТЕН) та синдрому Стівенса-Джонсона.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:

Міалгія.

Загальні розлади та реакції в місці введення препарату:

Епідермоліз, еритема та набряк, іноді виражені, спостерігалися після регіонарної перфузії кінцівок; підвищена втомлюваність, затримка росту, апатія, загальне нездужання. Дактиноміцин є винятково корозійно-активним. Якщо під час внутрішньовенного введення відбувається екстравазація, розвивається тяжке ураження м'яких тканин. Принаймні в одному випадку це призвело до формування контрактури кінцівки.

Космеген і регіонарна перфузійна терапія

Ускладнення методики перфузії пов'язані, в першу чергу, з кількістю препарату, що потрапив у системний кровообіг, і можуть проявлятися у вигляді пригнічення кровотворення, під-

*Авторизований перекладач ТОВ "Крайс ЛТД"
Олександрівка Єкатерина 10.11.12
Директор ТОВ "Крайс ЛТД"
Бурцева І.Ю. 10.11.12*

вищення сприйнятливості до інфекцій, всмоктування токсичних продуктів внаслідок масивної деструкції тканини новоутворення, погіршення загоєння ран та утворення поверхневих виразок слизової оболонки шлунку. До інших побічних ефектів належать набряк кінцівки, ураження м'яких тканин у ділянці перфузії та можливий венозний тромбоз.

4.9 Передозування

У разі передозування лікування дактиноміцином слід негайно припинити. Наявна інформація щодо передозування в людини обмежена. Прояви передозування склалися з нудоти, блювання, діареї, запалення слизових оболонок, в тому числі стоматиту, утворення виразок шлунку та кишечника, тяжких розладів з боку шкіри, в тому числі ексfolіації шкіри, екзантеми, десквамації та епідермолізу, вираженого пригнічення кровотворення, оклюзивного захворювання вен, гострої ниркової недостатності, сепсису (в тому числі нейтропенічного сепсису) з летальним наслідком (смерть). Лікування повинне бути симптоматичним та підтримувальним. Антидот не відомий. Рекомендується часто перевіряти цілісність шкіри та слизових оболонок, а також функцію нирок, печінки та червоного кісткового мозку.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Механізм дії: Космеген гальмує проліферацію клітин, утворюючи стабільний комплекс з ДНК та впливаючи на ДНК-залежний синтез РНК.

Як правило, актиноміцини пригнічують грам-позитивні та грам-негативні бактерії та деякі гриби. Однак токсичні властивості актиноміцинів (в тому числі дактиноміцину), пов'язані з їх антибактеріальною активністю, перешкоджають їх використанню як антибіотиків для лікування інфекційних хвороб.

Оскільки актиноміцини є цитотоксичними, вони чинять антинеопластичний ефект, що було доведено на піддослідних тваринах з різноманітними типами імплантатів пухлин. Цитотоксична дія є підставою для їх застосування з метою паліативного лікування деяких типів злоякісних пухлин.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Результати дослідження за участю пацієнтів зі злоякісною меланомою показали, що дактиноміцин (³H актиноміцин D) мінімально метаболізується, концентрується в клітинах з ядрами й не проникає через гемато-енцефалічний бар'єр. Приблизно 30% дози виявляють у сечі та калі через тиждень. Термінальний період напіввиведення з плазми для радіоактивного матеріалу становив приблизно 36 годин.

5.3 Доклінічні дані щодо безпеки

Міжнародне Агентство дослідження раку вирішило, що дактиноміцин є позитивним канцерогеном у тварин. У мишей та шурів після підшкірного або внутрішньоочеревинного введення препарату розвивалися місцеві саркоми. Мезенхімальні пухлини спостерігалися у самців шурів F344, які отримували внутрішньоочеревинні ін'єкції препарату в дозі 50 мікрограмів

Авторизованний перекладач ТОВ "Крайс МД"
Базилевська Катерина Ігорівна 10.11.17
Директор ТОВ "Крайс МД"
Бурцева Т.Ю. 10.11.17

на кілограм два-п'ять разів на тиждень протягом 18 тижнів. Перша пухлина з'явилася через 23 тижні.

Доведено, що дактиноміцин є мутагенним у ряді дослідних систем *in vitro* та *in vivo*, в тому числі для фібробластів та лейкоцитів людини та клітин HELA. У мишей та щурів спостерігалися пошкодження ДНК та цитогенетичні ефекти.

Порушення фертильності

Інформація про адекватні дослідження фертильності відсутня, однак повідомляється про підвищення частоти безпліддя після лікування іншими антинеопластичними засобами.

Тератогенність

Доведено, що Космеген спричиняв вади розвитку та ембріотоксичність у щурів, кролів та хом'яків, яким вводили препарат у дозах 50-100 мікрограмів на кілограм внутрішньовенно (що в три-сім разів перевищує рекомендовану людську дозу).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Маніт Е421.

6.2 Несумісність

Використання води, що містить консерванти (бензиловий спирт або парабени), для відновлення Космегену для ін'єкцій призводить до утворення преципітату.

6.3 Термін придатності

36 місяців.

6.4 Особливі запобіжні заходи для зберігання

Зберігати за температури нижче від 25 °С. Не заморожувати. Зберігати флакон у картонній коробці, щоб захистити від світла.

6.5 Тип та вміст первинної упаковки

Скляний флакон, що містить 500 мікрограмів дактиноміцину з 20 мг маніту.

6.6 Особливі запобіжні заходи для утилізації та інше поводження з препаратом

Відновлення та введення

Космеген відновлюють, додаючи у флакон 1,1 мл води для ін'єкцій (Євр. Фарм.) без консервантів. Для ін'єкції в шприц набирають 1,0 мл відновленого розчину, що міститиме 500 мік-

Авторизований перекладач ТОВ "Крайс LTD"
Базилевська Єкатерина Іванівна 10.11.17
Директор ТОВ "Крайс LTD"
Бурчак Т.Ю. 10.11.17

рограмів дактиноміцину. Слід використовувати тільки воду для ін'єкцій, що відповідає стандартам Європейської Фармакопеї (що не містить консервантів). Інші рідини для ін'єкцій можуть спричиняти преципітацію. Космеген слід оглянути на предмет наявності твердих часток та зміни кольору, наскільки можливо. Відновлений розчин прозорий, золотавого кольору.

Дослідження, що проводилися з використанням дактиноміцину, ліофілізованого порошку для ін'єкцій, показали, що лікарський засіб, розведений до концентрацій 10 мкг/мл або вище у воді для ін'єкцій, 0,9% розчині натрію хлориду та 5% розчині декстрази, в інфузійних контейнерах зі скла або ПВХ, залишається стабільним протягом 10 годин за умови зберігання при кімнатній температурі. Кількість діючої речовини в лікарському засобі, розведеному до концентрації нижче, ніж 10 мкг/мл, що зберігався при кімнатній температурі, була значно меншою. Тому рекомендується використовувати тільки лікарський засіб, розведений до концентрації понад 10 мкг/мл, що зберігався не більш як 10 годин при кімнатній температурі.

Особливе поводження

Дослідження на тваринах показали, що дактиноміцин є корозійно-активним для шкіри, спричиняє подразнення очей та слизових оболонок дихальних шляхів, а також є високотоксичним у разі потрапляння через рот. Крім цього, доведено, що препарат є канцерогенним, мутагенним, ембріотоксичним і тератогенним. З огляду на токсичні властивості препарату, рекомендується дотримуватися відповідних запобіжних заходів, в тому числі користування відповідним захисним обладнанням, під час приготування розчину Космегену для парентерального введення. Слід уникати вдихання порошку або випарів та потрапляння препарату на шкіру чи слизові оболонки, особливо слизові оболонки ока. Рекомендується проводити приготування розчинів ін'єкційних антинеопластичних засобів у боксі біологічного захисту II класу з ламінарним потоком повітря. Персонал, який виконує приготування розчинів препаратів цього класу, повинен одягати хімічно резистентні, непроникні рукавички, захисні окуляри, верхній одяг та бахіли. Додатковий верхній одяг слід обирати залежно від завдання, що виконується (наприклад, наруківники, фартух, захисні рукавиці, одноразовий костюм), щоб уникнути потрапляння лікарських засобів на поверхню шкіри та вдихання випарів та порошку. Знімаючи ймовірно забруднений одяг, слід дотримуватися відповідних методик.

Опубліковано численні посібники з питань належного поводження та утилізації антинеопластичних лікарських засобів; слід ознайомитися з ними.

Заходи у разі випадкового контакту

У разі випадкового потрапляння препарату слід негайно промити око великою кількістю води, нормального сольового розчину або ізотонічного сольового іригаційного розчину протягом не менш як 15 хвилин, після чого звернутися за консультацією до офтальмолога. У разі випадкового потрапляння препарату на шкіру уражену частину слід негайно промити великою кількістю води протягом не менш як 15 хвилин, знявши забруднений одяг та взуття. Слід негайно звернутися по медичну допомогу. Забруднений одяг слід знищити, а взуття ретельно очистити перед повторним використанням (див. розділ 6.6 «Особливі запобіжні заходи для застосування»).

Обережність в процесі введення Космегену дозволяє знизити ймовірність перивенозної інфільтрації (див. розділи 4.4 «Особливі застереження та запобіжні заходи для застосування» та 4.8 «Небажані ефекти»). До того ж, таким чином можливо знизити ймовірність таких місцевих реакцій, як кропив'янка та утворення еритематозних смуг. У разі внутрішньовенного

Авторизований перекладач ТОВ "Кратіс LTD"
Базилевська Єкатерина Ігорівна
Директор ТОВ "Кратіс LTD"
Бурявська Ірина 09.01.17

введення Космегену може трапитися екстравазація, що супроводжується або не супроводжується відчуттям печіння та поколювання, навіть якщо кров добре повертається, коли її аспірують через інфузійну голку. У разі появи будь-яких ознак чи симптомів екстравазації ін'єкцію або інфузію слід негайно припинити й поновити в іншу вену. За наявності підозри на екстравазацію може бути корисним прикладання льоду до місця введення на 15 хвилин з перервами 4 рази на день протягом 3 днів. Переваги місцевого введення препарату остаточно не встановлені. З огляду на прогресуючий характер реакцій екстравазації, рекомендується ретельне спостереження та консультація пластичного хірурга. Утворення пухирів, виразок та/або стійкий біль є показаннями для хірургічної операції широкого висічення з подальшою пересадкою розщепленого трансплантату шкіри.

6.7. Категорія відпуску

За рецептом.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Орфан Європ САРЛ
Іммубль Ле Уїлсон
70 авеню Генерала де Голля
92800 Путо, Франція

8. НОМЕР(И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

PL 15266/0018

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ

Дата останньої перереєстрації: 12.07.2006 року

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Вересень 2013 року

Авторизований перекладач ТОВ "Крайє Лтд"
Базилевська Катерина рнч е.с.р. 11
Директор ТОВ "Крайє Лтд"
Бурдєва О.Ю.
10.09.12

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

COSMEGEN® LYOVAC* 500 micrograms powder for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

'Cosmegen' Lyovac is supplied as a yellow-orange, lyophilised powder, in a vial containing 500 micrograms dactinomycin with 20 mg mannitol E421.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Lyophilised powder for solution for injection.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

'Cosmegen' is a cytotoxic, antineoplastic antibiotic with immunosuppressant properties.

'Cosmegen', as part of a combination chemotherapy and/or multi-modality treatment regimen, is indicated for the treatment of Wilms' tumor, childhood rhabdomyosarcoma, Ewing's sarcoma, and metastatic nonseminomatous testicular cancer.

'Cosmegen' is indicated as a single agent, or as part of a combination chemotherapy regimen, for the treatment of gestational trophoblastic neoplasia.

'Cosmegen', as a component of regional perfusion in combination with melphalan, is indicated for the treatment of locally recurrent or locoregionally metastatic melanoma.

4.2 Posology and method of administration

Toxic reactions due to 'Cosmegen' are frequent and may be severe (see 4.8 'Undesirable effects'), thus limiting the amount that may be administered in many cases. However, the severity of toxicity varies markedly and is only partly dependent on the dosage used.

Posology

Intravenous use

The dosage of 'Cosmegen' will vary with the tolerance of the patient, the size and location of the neoplasm, and the use of other forms of therapy. It may be necessary to reduce the usual dosage suggested below when additional chemotherapy or radiation therapy is used concurrently or has been employed previously.

The dosage of 'Cosmegen' is calculated in micrograms. The dose intensity per-two-week cycle for adults or children should not exceed 15 micrograms per kg per day or 400-600

*Директор ДБ и Країне МОД
Вирсєва Т.О.*

Page 1 of 10

11

micrograms per square meter of body surface daily, intravenously, for five days. Calculation of the dosage for obese or oedematous patients should be on the basis of surface area in an effort to relate dosage to lean body mass.

As there is a greater frequency of toxic effects of 'Cosmegen' in infants, 'Cosmegen' should only be given to infants under the age of 12 months, when the benefit outweighs the risk.

A wide variety of single agent and combination chemotherapy regimens with 'Cosmegen' may be employed. Because chemotherapeutic regimens are constantly changing, dosing and administration should be performed under the direct supervision of physicians familiar with current oncologic practices and new advances in therapy. The following suggested regimens are based upon a review of current literature concerning therapy with 'Cosmegen' and are on a per-cycle basis.

Wilms's Tumor

Regimens of 45 micrograms per kg intravenously administered in various combinations and schedules with other chemotherapeutic agents.

Rhabdomyosarcoma

Regimens of 15 micrograms per kg intravenously daily for five days administered in various combinations and schedules with other chemotherapeutic agents.

Ewing's Sarcoma

Regimens of 1.25 milligrams per m² intravenously administered in various combinations and schedules with other chemotherapeutic agents.

Testicular carcinoma

1,000 micrograms per m² intravenously on Day 1 as part of a combination regimen with cyclophosphamide, bleomycin, vinblastine, and cisplatin.

Gestational trophoblastic neoplasia

12 micrograms per kg intravenously daily for five days as a single agent.

500 micrograms intravenously on Days 1 and 2 as part of a combination regimen with etoposide, methotrexate, folinic acid, vincristine, cyclophosphamide and cisplatin.

Elderly patients: The general considerations already outlined also apply to elderly patients. Administration of 'Cosmegen' to elderly patients may be associated with an increased risk of myelosuppression compared to younger patients.

Regional perfusion in locally recurrent and locoregionally metastatic melanoma

The dosage schedules and the technique itself vary from one investigator to another, and the published literature should, therefore, be consulted for details. In general the following doses are suggested:

For a lower extremity or pelvis - 50 micrograms per kg bodyweight.

For an upper extremity - 35 micrograms per kg bodyweight.

*Дупенко ДВ, Кравец МД
Бурцева Л.Ю.*

It may be advisable to use lower doses in obese patients, or when previous chemotherapy or radiation therapy has been employed.

Method of administration

When reconstituted, the solution of dactinomycin can be added to an infusion solution of 5% dextrose injection or sodium chloride injection, either directly or into the tubing of a running intravenous infusion.

Although reconstituted 'Cosmegen' is chemically stable, the product does not contain a preservative and accidental microbial contamination might result. Any unused portion of the solution should be discarded.

Partial removal of dactinomycin from intravenous solutions by cellulose ester membrane filters used in some intravenous in-line filters has been reported.

If 'Cosmegen' is to be injected directly into the vein without the use of an infusion, the 'two-needle' technique should be used. The calculated dose should be reconstituted and withdrawn from the vial with one sterile needle; direct injection into the vein should then be performed with another sterile needle.

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contra-indications

Hypersensitivity to any component of this product.

Use in patients with varicella or herpes zoster.

If 'Cosmegen' is given at or about the time of infection with chickenpox or herpes zoster, a severe generalised disease, which may be fatal can occur.

4.4 Special warnings and precautions for use

'Cosmegen' should be administered only under the supervision of a physician who is experienced in the use of a cancer chemotherapeutic agent. Due to the toxic properties of dactinomycin (e.g. corrosivity, carcinogenicity, mutagenicity, teratogenicity). Special handling procedures should be reviewed prior to handling and followed diligently.

'Cosmegen' is HIGHLY TOXIC and both powder and solution must be handled and administered with care. Since 'Cosmegen' is extremely corrosive to soft tissues, it is intended for intravenous use. Inhalation of dust or vapours and contact with skin or mucous membranes, especially those of the eyes, must be avoided. Appropriate protective equipment should be worn when handling 'Cosmegen'. Should accidental eye contact occur, copious irrigation for at least 15 minutes with water, normal saline or a balanced salt ophthalmic irrigating solution should be instituted immediately, followed by prompt ophthalmic consultation. Should accidental skin contact occur, the affected part must be irrigated immediately with copious amounts of water for at least 15 minutes while removing contaminated clothing and shoes. Medical attention should be sought

Доктор ДБ. Кривош
Бурчев С.Н.
10.11.17

Page 3 of 10

immediately. Contaminated clothing should be destroyed and shoes cleaned thoroughly before reuse (see 6.6 'Instructions for use/handling').

If extravasation occurs during intravenous use, severe damage to soft tissue may occur (see 6.6 'Instructions for use/handling').

'Cosmegen', like all antineoplastic agents, is a toxic drug, and very careful and frequent observation of the patient for adverse reactions is necessary. These reactions may involve any tissue of the body, most commonly the haematopoietic system resulting in myelosuppression. The possibility of an anaphylactoid reaction should be borne in mind.

It is extremely important to observe the patient daily for toxic side effects when combined therapy is employed, since a full course of therapy is occasionally not tolerated. If stomatitis, diarrhoea or severe haematopoietic depression appear during therapy, these drugs should be discontinued until the patient has recovered.

Veno-occlusive disease

Veno-occlusive disease (primarily hepatic) may result in fatality, particularly in children younger than 48 months (see 4.8 'Undesirable effects: *Gastro-intestinal*').

'Cosmegen' and radiation therapy

An increased incidence of gastrointestinal toxicity and marrow suppression has been reported with combination therapy incorporating 'Cosmegen' and radiation. Moreover, the normal skin, as well as the buccal and pharyngeal mucosa, may show early erythema. A smaller than usual radiation dose administered in combination with 'Cosmegen' causes erythema and vesiculation, which progress more rapidly through the stages of tanning and desquamation. Healing may occur in four to six weeks rather than two to three months. Erythema from previous radiation therapy may be reactivated by 'Cosmegen' alone, even when radiotherapy was administered many months earlier, and especially when the interval between the two forms of therapy is brief. This potentiation of radiation effect represents a special problem when the radiotherapy involves the mucous membrane. When irradiation is directed toward the nasopharynx, the combination may produce severe oropharyngeal mucositis. Severe reactions may ensue if high doses of both 'Cosmegen' and radiation therapy are used or if the patient is particularly sensitive to such combined therapy.

Particular caution is necessary when administering 'Cosmegen' within two months of irradiation for the treatment of right-sided Wilm's tumor, since hepatomegaly and elevated AST levels have been noted.

In general, 'Cosmegen' should not be concomitantly administered with radiotherapy in the treatment of Wilm's tumor unless the benefit outweighs the risk.

Reports indicate an increased incidence of secondary primary tumours (including leukaemia) following treatment with radiation and antineoplastic agents, such as 'Cosmegen'. Multi-modal therapy creates the need for careful, long-term observation of cancer survivors.

Дополн. ДД и Кратк. ИД
Выпущено 3.10

10.11.12

Page 4 of 10

14.

Laboratory tests

A variety of abnormalities of renal, hepatic and bone-marrow function have been reported in patients with neoplastic disease receiving 'Cosmegen'. Renal, hepatic and bone-marrow functions should be assessed frequently.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Much evidence suggests that 'Cosmegen' potentiates the effects of X-ray therapy. The converse also appears likely: that 'Cosmegen' may be more effective when radiation therapy is given concurrently. See 4.4 "Cosmegen and radiation therapy"

'Cosmegen' may interfere with bio-assay procedures for the determination of antibacterial drug levels.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Dactinomycin has been shown to be teratogenic in animals and should not normally be given to pregnant women.

'Cosmegen', dactinomycin should not be administered to mothers who are breast-feeding.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

There are no data available. The potential side effects, fatigue and lethargy, should be taken into account (see 4.8 'Undesirable effects').

4.8 Undesirable effects

Toxic effects (except nausea and vomiting) do not usually become apparent until two to four days after a course of therapy is stopped, and may not peak until one to two weeks have elapsed. Deaths have been reported. However, side effects are usually reversible on discontinuing therapy, they include the following:

Infections and infestations:

Sepsis (including neutropenic sepsis) with fatal outcome, infection, pharyngitis

Metabolism and nutrition disorders:

Anorexia, hypocalcemia.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

Pneumonitis.

Gastrointestinal disorders:

Nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhoea, gastro-intestinal ulceration, cheilitis, dysphagia, esophagitis, proctitis, ulcerative stomatitis.. Nausea and vomiting, which occur early during the first few hours after administration, may be alleviated by the administration of anti-emetics.

Hepatobiliary disorders:

Доктор ДВУ Кривошук
В.И. 10.11.17
Page 5 of 10

Liver toxicity including liver function test abnormalities, ascites, hepatomegaly, hepatitis, and hepatic failure with reports of death. Hepatic veno-occlusive disease, which may be associated with intravascular clotting disorder and multi-organ failure, has been reported in patients receiving 'Cosmegen' as part of a multidrug chemotherapy regimen (see 4.4 'Special warnings and precautions for use: Veno-occlusive disease').

Blood and lymphatic system disorders:

Anaemia (even to the point of aplastic anaemia), agranulocytosis, leucopenia, thrombocytopenia, pancytopenia, reticulocytopenia, neutropenia, febrile neutropenia. Platelet and white blood-cell counts should be performed frequently to detect severe haemopoietic depression. If either count shows a marked decrease, dactinomycin should be withheld to allow marrow recovery. This often takes up to three weeks.

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Alopecia, skin eruptions, erythema multiforme, acne, flare-up of erythema or increased pigmentation of previously irradiated skin. Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) and Stevens Johnson Syndrome (SJS) have been observed from postmarketing experience.

Musculoskeletal and connective tissue disorders:

Myalgia

General disorders and administrative site conditions:

Epidermolysis, erythema, and oedema, at times severe, have been reported with regional limb perfusion, fatigue, fever, growth retardation, lethargy, malaise. Dactinomycin is extremely corrosive. If extravasation occurs during intravenous use, severe damage to soft tissues will occur. In at least one instance, this has led to contracture of the arms.

'Cosmegen' and regional-perfusion therapy

Complications of the perfusion technique are related mainly to the amount of drug that escapes into the systemic circulation and may consist of haemopoietic depression, increased susceptibility of infection, absorption of toxic products from massive destruction of neoplastic tissue, impaired wound healing and superficial ulceration of the gastric mucosa. Other side effects may include oedema of the extremity involved, damage to the soft tissues of the perfused area, and potentially venous thrombosis.

4.9 Overdose

In the event of overdosage, dactinomycin therapy should be withdrawn immediately. Limited information is available on overdosage in humans. Manifestations of overdose have included nausea, vomiting, diarrhoea, mucositis including stomatitis, gastrointestinal ulceration, severe skin disorders including skin exfoliation, exanthema, desquamation and epidermolysis, severe haemopoietic depression, veno-occlusive disease, acute renal failure, sepsis (including neutropenic sepsis) with fatal outcome and death. Treatment should be symptomatic and supportive. There is no known antidote. It is advisable to check skin and mucous membrane integrity as well as renal, hepatic and bone-marrow functions frequently.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Оператор В. Харис Н.Д.
Бухгалтер Т.Д.

Page 6 of 10
10.11.17

16.

Mode of action: 'Cosmegen' inhibits the proliferation of cells by forming a stable complex with DNA and interfering with DNA-dependent RNA synthesis.

Generally, the actinomycins exert an inhibitory effect on Gram-positive and Gram-negative bacteria and on some fungi. However, the toxic properties of the actinomycins (including dactinomycin) in relation to antibacterial activity are such as to preclude their use as antibiotics in the treatment of infectious diseases.

Because the actinomycins are cytotoxic, they have an antineoplastic effect which has been demonstrated in experimental animals with various types of tumour implant. This cytotoxic action is the basis for their use in the palliative treatment of certain types of cancer.

5.2 Pharmacokinetic properties

Results of a study in patients with malignant melanoma indicate that dactinomycin (^3H actinomycin D) is minimally metabolised, is concentrated in nucleated cells and does not penetrate the blood brain barrier. Approximately 30% of the dose was recovered in urine and faeces in one week. The terminal plasma half-life for radioactivity was approximately 36 hours.

5.3 Preclinical safety data

The international Agency on Research on Cancer has judged that dactinomycin is a positive carcinogen in animals. Local sarcomas were produced in mice and rats after repeated subcutaneous or intraperitoneal injection. Mesenchymal tumours occurred in male F344 rats given intraperitoneal injections of 50 micrograms per kg, two to five times per week for 18 weeks. The first tumour appeared at 23 weeks.

Dactinomycin has been shown to be mutagenic in a number of test systems *in vitro* and *in vivo*, including human fibroblasts and leucocytes, and HELA cells. DNA damage and cytogenetic effects have been demonstrated in the mouse and the rat.

Impairment of fertility

Adequate fertility studies have not been reported, although, an increased incidence of infertility following treatment with other antineoplastic agents has been reported.

Teratogenicity

'Cosmegen' has been shown to cause malformations and embryotoxicity in the rat, rabbit and hamster when given in doses of 50-100 micrograms per kg intravenously (three to seven times the maximum recommended human dose).

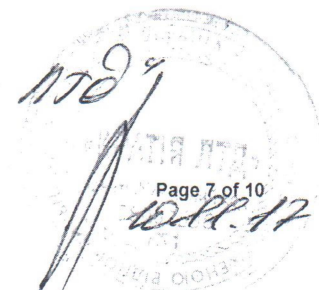
6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Mannitol E421

6.2 Incompatibilities

Директор ДВ, Крайне НТД
Оуруева Л.Ю.



Use of water containing preservatives (benzyl alcohol or parabens) to reconstitute 'Cosmegen' for injection results in the formation of a precipitate.

6.3 Shelf life

The shelf-life is 36 months.

6.4 Special precautions for storage

Store below 25°C. Do not freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

Glass vials containing 500 micrograms dactinomycin with 20 mg mannitol.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Reconstitution and administration

'Cosmegen' is reconstituted by adding 1.1 ml of water for Injections Ph Eur without preservative to the vial. For injection, 1.0 ml of the reconstituted solution, which will contain 500 micrograms of dactinomycin, is withdrawn into the syringe. Only Water for Injections Ph Eur (which does not contain preservatives) should be used. Other injection fluids may cause precipitation. 'Cosmegen' should be inspected for particulate matter and discoloration, whenever possible. The reconstituted solution is clear and gold-coloured.

Studies conducted on dactinomycin lyophilized powder for injection demonstrate that drug product diluted at concentrations of 10 mcg/mL or higher in WFI, 0.9% saline and 5% dextrose in glass or PVC infusion containers are stable for up to 10 hours when stored at ambient room temperature. Drug product diluted to concentrations lower than 10 mcg/mL and stored at ambient room temperature showed significantly lower recoveries. Therefore, only drug product diluted at concentrations greater than 10 mcg/mL and stored for not more than 10 hours at ambient room temperature are recommended for administration.

Special Handling

Animal studies have shown dactinomycin to be corrosive to skin, irritating to the eyes and mucous membranes of the respiratory tract and highly toxic by the oral route. It has also been shown to be carcinogenic, mutagenic, embryotoxic and teratogenic. Due to the drug's toxic properties, appropriate precautions including the use of appropriate safety equipment are recommended for the preparation of 'Cosmegen' for parenteral administration. Inhalation of dust or vapours and contact with skin or mucous membranes, especially those of the eyes must be avoided. It is recommended that the preparation of injectable antineoplastic drugs should be performed in a Class II laminar flow biological safety cabinet. Personnel preparing drugs of this class should wear chemical resistant, impervious gloves, safety goggles, outer garments, and shoe covers. Additional body garments should be used based upon the task being performed (e.g. sleevelets, apron, gauntlets, disposable suits) to avoid exposed skin surfaces and

Директор ВБ. Кравецкий
Директор Л. Н.

Page 8 of 10
20.11.12
18.

inhalation of vapours and dust. Appropriate techniques should be used to remove potentially contaminated clothing.

Several guidelines for proper handling and disposal of antineoplastic drugs have been published and should be considered.

Accidental contact measures

Should accidental eye contact occur, copious irrigation for at least 15 minutes with water, normal saline or a balanced salt ophthalmic irrigating solution should be instituted immediately, followed by prompt ophthalmic consultation. Should accidental skin contact occur, the affected part must be irrigated immediately with copious amounts of water for at least 15 minutes while removing contaminated clothing and shoes. Medical attention should be sought immediately. Contaminated clothing should be destroyed and shoes cleaned thoroughly before reuse (see 4.4 'Special warnings and precautions for use').

Care in the administration of 'Cosmegen' will reduce the chance of perivenous infiltration (See 4.4 'Special warnings and precautions for use' and 4.8 'Undesirable effects'). It may also decrease the chance of local reactions such as urticaria and erythematous streaking. On intravenous administration of 'Cosmegen', extravasation may occur with or without an accompanying burning or stinging sensation, even if blood returns well on aspiration of the infusion needle. If any signs or symptoms of extravasation have occurred, the injection or infusion should be terminated and restarted in another vein. If extravasation is suspected, intermittent application of ice to the site for 15 minutes 4 times daily for 3 days may be useful. The benefit of local administration of drugs has not been clearly established. Because of the progressive nature of extravasation reactions, close observation and plastic surgery consultation is recommended. Blistering, ulceration and/or persistent pain are indications for wide excision surgery, followed by split-thickness skin grafting.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Orphan Europe SARL
Immeuble Le Wilson
70 avenue du Général de Gaulle
92800 Puteaux
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

PL 15266/0018

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION OR RENEWAL

Date of grant at last renewal: 12 July 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT:

*Дополнено ДВ. Исправлено
Суряева Л.Ю.*

Page 9 of 10

19.

September 2013

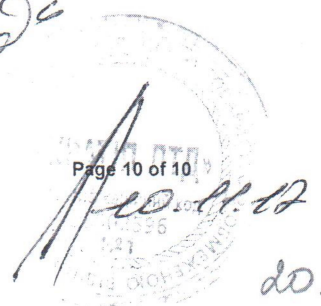
LEGAL CATEGORY

POM

® Trademark of Recordati Rare Diseases Inc., Lebanon, NJ 08833, U.S.A.

* Registered Trademark of Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.

Директор ДВ «Красно Ито»
Бурцева Л.Ю.



До реєстраційного посвідчення

№ _____ від _____

ІНФОРМАЦІЯ
про застосування лікарського засобу

КОСМЕГЕН® ЛЮВАК

500 мкг, порошок для розчину для ін'єкцій

(Дактиноміцин)

- Будь ласка, уважно прочитайте цю інструкцію, перш ніж почати застосовувати ліки
- Вона дає вам важливу інформацію про ліки
- Якщо ви хочете знати більше, або не знаєте щось, зверніться до лікаря або фармацевта
- Зберігайте цю інструкцію, доки ви не отримаєте ліки
- Якщо будь-який з побічних ефектів стає серйозним або якщо ви помітили якісь побічні ефекти, не вказані в цій інструкції, будь ласка, повідомте про це свого лікаря.

Інформація в цій інструкції:

1. Що таке КОСМЕГЕН ЛЮВАК і для чого він застосовується

- Що у вашому препараті та як воно працює?
- Чому вам потрібно застосовувати ці ліки?

2. Перш ніж застосовувати КОСМЕГЕН ЛЮВАК

- Коли слід застосовувати цей препарат?
- Перш ніж застосовувати ці ліки
- Вживання інших ліків

3. Як застосовувати КОСМЕГЕН ЛЮВАК

- Як вам застосовувати препарат?

4. Можливі побічні ефекти

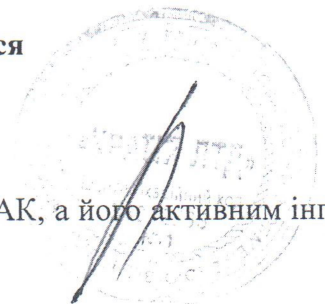
5. Як зберігати КОСМЕГЕН ЛЮВАК

6. Додаткова інформація

1. Що таке КОСМЕГЕН ЛЮВАК і для чого він застосовується

- Що у вашому препараті та як воно працює?

Назва Вашого лікарського засобу - введення КОСМЕГЕН ЛЮВАК, а його активним інгредієнтом є дактиноміцин.



Дактиноміцин належить до групи ліків, що називаються антибіотиками.

Він працює, запобігаючи розмноженню клітин, особливо аномальних клітин, які пов'язані з деякими типами раку.

Він також запобігає розмноженню нормальних клітин, які швидко розмножуються.

Чому вам потрібно застосовувати ці ліки?

Ваш лікар призначив КОСМЕГЕН вам, тому що у вас може бути одне з таких захворювань, про які ваш лікар мав пояснити вам:

- Пухлина Вільмса (тип раку нирки, який зазвичай виникає у дітей)
- Рабдоміосаркома (рідкісний рак м'язів)
- Саркома Юінга (тип раку кісток)
- Рак яєчка і матки
- Меланома (тип раку шкіри).

КОСМЕГЕН також може застосовуватися при лікуванні інших видів раку. Ваш лікар може призначати променеви терапію, а також КОСМЕГЕН.

2. Перш ніж застосовувати КОСМЕГЕН ЛІОВАК

- Коли слід застосовувати цей препарат?

Вам не слід застосовувати КОСМЕГЕН, якщо:

- у вас алергія на дактиноміцин або будь-який інгредієнт КОСМЕГЕНУ
- у вас вітряна віспа або оперізувальний герпес
- ви вважаєте, що ви можете бути вагітними
- ви плануєте завагітніти
- ви годуєте груддю.

Якщо ви вважаєте, що будь-який з цих станів стосується вас, повідомте про це свого лікаря.

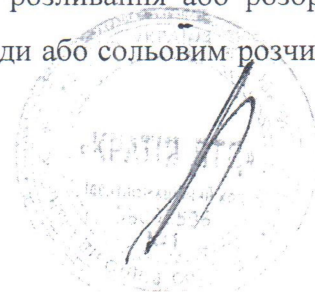
- Перш ніж застосовувати ці ліки

Є й інша інформація щодо КОСМЕГЕНУ, про яку ви повинні знати. Вона наведена далі, щоб можна було приділяти їй особливу увагу за потреби.

Розбризування або розливання

КОСМЕГЕН надзвичайно шкідливий для м'яких тканин, таких як шкіра, і будь-який витік на шкіру призведе до пошкодження м'яких тканин. Будь-які розливання або розбризування КОСМЕГЕНУ необхідно зразу змити великою кількістю води або сольовим розчином (солона вода).

Слід звернутися до медичного спеціаліста негайно.



Радіаційна терапія

Якщо ви приймаєте КОСМЕГЕН з променевою терапією, ваш лікар має уважно стежити за вами, оскільки є підвищена можливість деяких інших побічних ефектів.

Нирки, печінка, кістковий мозок

КОСМЕГЕН може викликати проблеми з нирками, печінкою або кістковим мозком. Це може призвести до зменшення кількості еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів. Симптоми анемії включають втому, головні болі, задишку під час тренування, запаморочення та блідість. Менша кількість лейкоцитів може ускладнити боротьбу з інфекціями.

Симптоми зниження кількості тромбоцитів включають синяки або подовження часу зупинення кровотечі, якщо у вас є розріз. Ваш лікар повинен часто оцінювати ці функції.

Вживання інших ліків

Завжди повідомляйте свого лікаря або фармацевта, якщо ви приймаєте будь-які інші ліки, оскільки використання деяких лікарських засобів може бути шкідливим.

- Опромінення: Ви повинні повідомити свого лікаря, якщо ви отримали променеву терапію в будь-який час. Існує деяка інформація про те, що рідко інші пухлини можуть виникати після лікування опромінненням та ліками, такими як КОСМЕГЕН.
- Антибактеріальні ліки: КОСМЕГЕН може змінити результати тестів, які проводяться для вимірювання рівня антибактеріальних ліків.

Вагітність та грудне вигодовування

Якщо ви вагітні, думаєте, що можете бути вагітними, або плануєте завагітніти, негайно повідомте свого лікаря.

Якщо ви годуєте груддю, вам не слід застосовувати КОСМЕГЕН.

Кермування та експлуатація машин

КОСМЕГЕН може викликати порушення у ваги у деяких людей. Переконайтеся, що ви не відчуваєте це перед тим, як кермувати або експлуатувати машини.

3. Як застосовувати КОСМЕГЕН ЛЮВАК

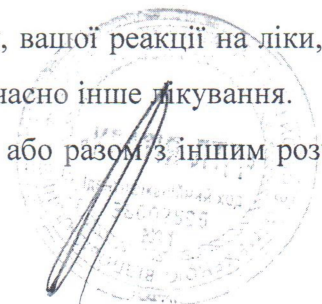
- Як вам застосовувати препарат?

Вам буде введена ін'єкція КОСМЕГЕНУ лікарем або медсестрою, яка має досвід лікування раку.

Кількість введень, які вам потрібні, залежить від вашого стану, вашої реакції на ліки, будь-яких можливих побічних ефектів та того, чи отримуєте ви одночасно інше лікування.

Вам може бути введений КОСМЕГЕН як ін'єкція (див. нижче) або разом з іншим розчином як інфузія ("крапельниця") у вашу вену.

Не слід застосовувати внутрішньо.



Існує два способи введення КОСМЕГЕНУ:

- у вену
- безпосередньо у місце, уражене раком.

Дозування для кожного методу відрізняється.

У цих випадках ваш лікар обчислить необхідні дози та покаже вам, скільки часу може тривати ваше лікування. Ваш лікар визначить правильну дозу та тривалість лікування в залежності від типу раку.

Дозування

Типові дози **для введення в вену:**

Не більше 15 мкг/кг маси тіла впродовж 5 діб у дорослих та дітей, або 400-600 мікрограмів на квадратний метр поверхні тіла щодоби впродовж 5 діб.

Типові дози **для введення КОСМЕГЕНУ безпосередньо в ділянку раку:**

Для ніг або тазу - 50 мкг/кг маси тіла.

Для рук 35 мікрограм на кг маси тіла.

Ваш лікар порадить вам про метод та кількість ін'єкцій та курсів, які вам потрібні.

Якщо ви пропустили дозу або ввели занадто багато

Ваша відповідь на ліки та ваш стан буде контролюватися вашим лікарем, який визначить, чи потрібні зміни у вашому лікуванні.

Якщо ви переплутали або стурбовані кількістю отриманих доз або думаєте, що вам, можливо, було надано забагато ліків, негайно зверніться до свого лікаря.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, КОСМЕГЕН може викликати побічні ефекти у деяких пацієнтів. Проте ці побічні ефекти, як правило, будуть зворотними після того, як лікування припиниться.

Зверніться терміново за медичною допомогою, якщо у вас:

- серйозна бактеріальна інфекція крові або в організмі (сепсис, включаючи нейтропенічний сепсис), що може призвести до смерті. Симптоми включають озноб, гарячий і холодний, раптова гарячка, діарея. На ранній стадії пацієнт буде теплий, зі збереженою концентрацією уваги і не виглядатиме погано. Однак стан може швидко погіршуватися, і може наступити смерть
- пухирі та/або висип, які з'єднуються, покриваючи велику частину тіла, що призводить до серйозного злущування шкіри, симптомів грипоподібного характеру, після чого з'являється болочий червоний або пурпуровий висип, який поширюється, і пухирі, в результаті чого виникає некроз верхнього шару шкіри, його злущення і відшарування.
- набряки обличчя або язика, кропивниця, біль у шкірі, які можуть супроводжуватись гарячкою, ознобом, болями в м'язах та загальним поганим самопочуттям

- рівномірно розподілені червоні плями і висип перш за все на руках і ногах

Негайно зверніться до лікаря, якщо у вас:

- проблеми з печінкою (такі як печінкова недостатність, гепатит (запалення печінки, викликане вірусом), хвороблива збільшена печінка, затримка рідини)
- зниження кількості еритроцитів, що може спричинити втому (що може бути тяжкою)
- зниження кількості лейкоцитів, що може зробити вас більш схильними до інфекцій
- зниження рівня тромбоцитів, що може підвищити схильність до кровотеч.

Інші побічні ефекти можуть включати (особливо в перші кілька годин після прийому КОС-МЕГЕНУ):

- Блювання
- Нудота (погане самопочуття)
- Погане загальне самопочуття

Крім нудоти та блювання, побічні ефекти, зазвичай, не починаються, доки не мине кілька днів після припинення лікування, і вони можуть продовжуватися 1-2 тижні після цього.

Інші можливі побічні ефекти наведено нижче.

Загальні побічні ефекти можуть включати:

- інфекції
- проблеми з нирками
- гарячка
- сповільнення зростання
- запалення прямої кишки
- проблеми фертильності
- біль у м'язах
- втома, погане загальне самопочуття

Побічні ефекти з боку легень:

- запалення легень

Побічні ефекти з боку ротової порожнини:

- утруднене ковтання, ураження рота або горла, виразки або ранки, тріщини губ
- спазм рук або ніг і поколювання навколо рота і голосових зв'язок (через низький рівень кальцію в крові)

Побічні ефекти з боку шлунку та кишечника:

- виразки шлунку, болі в животі, діарея
- втрата апетиту
- запалення прямої кишки

Побічна ефекти з боку шкіри та м'яких тканин:

- будь-яке попадання на шкіру призведе до пошкодження м'яких тканин



- пухирі або почервоніння шкіри
- висип на шкірі
- вугри
- запалення висипу
- потемніння шкіри, яка раніше піддавалась опроміненню
- втрата волосся

Якщо ви приймаєте КОСМЕГЕН безпосередньо у ділянку ураження раком

пошкодження шкіри та м'яких тканин може виникнути внаслідок витікання препарату. Побічні ефекти від витікання:

- тромбоутворення
- пошкодження м'яких тканин
- інфекції
- проблеми з загоєнням ран
- пухирі або почервоніння шкіри
- набряк ураженої ділянки
- у рідких і тяжких випадках може відбутися скорочення м'язів ураженої руки і утворитися жорстка контрактура

Будь-які наслідки розливання або розбризкування КОСМЕГЕНУ необхідно зразу змити великою кількістю води або сольовим розчином (солоня вода).

Існує деяка інформація про те, що рідко інші пухлини можуть виникати після лікування рентгенівськими променями та ліками, такими як КОСМЕГЕН.

Ваш лікар буде уважно і часто стежити за вашою реакцією на лікування, але якщо у вас виникли будь-які з наведених вище ефектів, зокрема, гарячка або кровотеча, або у вас є якісь інші незвичайні симптоми, відчуття чи побоювання, вам слід поговорити зі своїм лікарем.

5. Як зберігати ліки

- Тримайте ліки в недоступному для дітей місці
- Зберігати за температури нижче від 25 °C
- Не заморожуйте
- Тримайте флакони у зовнішній упаковці, щоб захистити від світла
- Відразу утилізуйте відкритий невикористаний продукт.

Пам'ятайте,

- КОСМЕГЕН не слід вводити після закінчення терміну придатності, що чітко позначено на упаковці
- КОСМЕГЕН призначений тільки для вас. НІКОЛИ не давайте препарат будь-кому іншому
- Він може нанести шкоду іншим, навіть якщо їх симптоми однакові з вашими.

6. Додаткова інформація

Що містить КОСМЕГЕН

- Активним інгредієнтом є дактиноміцин. Кожен флакон містить 500 мікрограм (0,5 мг) дактиноміцину в якості активної речовини.
- Іншим інгредієнтом є маніт

Вміст упаковки

КОСМЕГЕН поставляється у вигляді від жовтого до оранжевого порошку у скляному флаконі. Кожен флакон містить 500 мікрограмів дактиноміцину. Вона також містить маніт Е421. Препарат має вигляд прозорої золотистої рідини, що утворюється у результаті додавання стерильної води до порошку у флаконі.

Власник реєстраційного посвідчення

Власник реєстраційного посвідчення

Орфан-Юроп Сарл, Франція, Іммубль Ле Уїлсон – 70, авеню Генерала Де Голля – 92800 Путо, Франція (Orphan Europe SARL, Immeuble Le Wilson, 70 Avenue du Général de Gaulle, 92800 Puteaux - France).

Виробник

КОСМЕГЕН виробляється компанією Алмак Фарма Сервісез Лімітед, Сігой Індастріел Естейт, Крейгавон, Ко. Армаг, BT63 5UA, Велика Британія (Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Co. Armagh, BT63 5UA, United Kingdom)

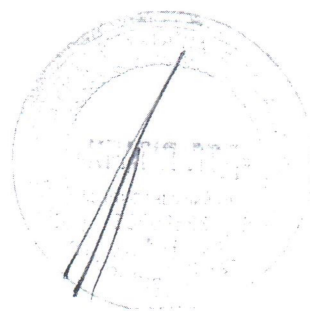
Або

Орфан Юроп САРЛ, Еко Рівер Парк, 30 рю де Пьопл'є, F-92000 Нантер, Франція (Orphan Europe SARL, Eco River Parc, 30 rue des Peupliers, F-92000 Nanterre, France)

Або

Орфан Юроп САРЛ, Іммубль "Ле Уїлсон", 70 авеню Генерала де Голля, F-92800 Путо, Франція (Orphan Europe SARL, Immeuble "Le Wilson", 70 avenue du Général de Gaulle, F-92800 Puteaux, France).

Дата перегляду: 4 квітня 2017 року



Cosmegen® Lyovac Injection
500 mcg Powder for Solution for Injection
(Dactinomycin)

- Please read this leaflet carefully before you start to receive your medicine
- It gives you important information about the medicine
- If you want to know more, or are not sure about anything, ask your doctor or pharmacist
- Keep this leaflet until you have finished receiving your medicine
- If any of the side effects get serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor.

Information in this leaflet:

1. What Cosmegen Lyovac Injection is and what it is used for

- What is in your medicine and how does it work?
- Why do you need to be given this medicine?

2. Before you take Cosmegen Lyovac Injection

- When should this medicine not be used?
- Before you take this medicine
- Taking other medicines

3. How to take Cosmegen Lyovac Injection

- How will your medicine be given?

4. Possible side effects

5. How to store Cosmegen Lyovac Injection

6. Further Information

1. What Cosmegen Lyovac Injection is and what it is used for

What is in your medicine and how does it work?

The name of your medicine is Cosmegen Lyovac injection and its active ingredient is dactinomycin.

Dactinomycin belongs to a group of medicines called antibiotics.

It works by preventing the reproduction of cells, especially abnormal cells which are associated with some types of cancer.

It also prevents reproduction of normal cells that multiply quickly.

Why do you need to be given this medicine?

Your doctor has prescribed Cosmegen for you because you may suffer from one of the following conditions which your doctor should have explained to you:

- Wilms' tumour (a type of kidney cancer which usually occurs in children)
- Rhabdomyosarcoma (a rare cancer of the muscle)
- Ewing's sarcoma (a type of bone cancer)
- cancer of the testis and uterus
- melanoma (a type of skin cancer).

Cosmegen may also be used in the treatment of other cancers.

Your doctor may prescribe radiotherapy as well as Cosmegen.

2. Before you take Cosmegen Lyovac Injection

When should this medicine not be used?

You should not be given Cosmegen injection if:

- you are allergic to dactinomycin or any of the ingredients in Cosmegen injection
- you have chickenpox or shingles
- you are, or think you may be, pregnant
- you are planning to become pregnant
- you are breast feeding.

If you think any of these apply to you, tell your doctor.

Before you take this medicine

There are other things regarding Cosmegen which you should know about. These are given below so that special care can be taken where needed.

Splashes or spills

Cosmegen is extremely harmful to soft tissue such as skin, and any leakage on to the skin will cause soft-tissue damage. Any spills or splashes of Cosmegen must be washed off immediately with lots of water or saline (salt water).

Medical attention should be sought immediately.

Radiation therapy

If you are receiving Cosmegen with radiation therapy your doctor will have to keep a close watch on you as there is an increased possibility of some other side effects.

Kidney, liver, bone marrow

Cosmegen may cause kidney, liver or bone marrow problems. This can result in a lower number of red and white blood cells and a lower number of platelets. Symptoms of lower red blood cells include tiredness, headaches, being short of breath when exercising, dizziness and looking pale. A lower number of white blood cells may make it harder for you to fight off infections. Symptoms of lower platelet counts include excessive bruising or a harder time to stop bleeding if you have a cut. Your doctor should assess these functions frequently.

Taking other medicines

Always tell your doctor or pharmacist if you are taking any other medicines, because using some medicines together can be harmful.

- X-ray: You should tell your doctor if you received X-ray treatment at any time. There is some information that, rarely, other tumours may occur following treatment with X-rays and medicines like Cosmegen.
- Antibacterial medicines: Cosmegen may alter the results of tests that are done to measure the levels of antibacterial medicines.

Pregnancy and breast feeding

If you are pregnant, think you might be pregnant or are planning to become pregnant, tell your doctor immediately.

If you are breast feeding, you should not be given Cosmegen injection.

Driving and operating machines

Cosmegen can cause some people to feel less alert. Make sure you are not affected before you drive or operate machinery.

3. How to take Cosmegen Lyovac Injection

How will your medicine be given?

You will be given your Cosmegen injection by a doctor or nurse who is experienced in the use of cancer treatments.

The number of injections you need will depend upon your condition, your response to the medicine, any possible side effects, and whether you are having other treatments at the same time.

You may be given Cosmegen either as an injection (see below) or mixed with another solution as an infusion (a 'drip') into your vein.

It must not be taken by mouth.

There are two ways of giving Cosmegen injection:

- into a vein
- directly into the site of the cancer.

The dosage is different for each method.

In these cases your doctor will calculate the doses required and will tell you how long your treatment might take. Your doctor will determine the correct dose and duration of the treatment depending on your type of cancer.

Dosage

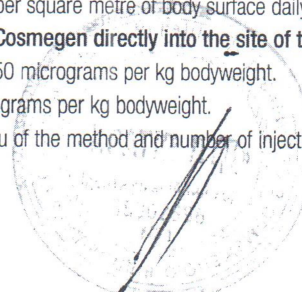
Typical doses for **injection into a vein:**

- Not more than 15 micrograms per kg of body weight for 5 days in adults and children, or
- 400-600 micrograms per square metre of body surface daily, for 5 days.

Typical doses for **giving Cosmegen directly into the site of the cancer:**

- For the legs or pelvis, 50 micrograms per kg bodyweight.
- For the arms, 35 micrograms per kg bodyweight.

Your doctor will advise you of the method and number of injections and courses you require.



If you miss a dose or are given too much

Your response to the medicine and your condition will be monitored by your doctor, who will determine if changes to your treatment are needed.

If you are confused or concerned about the number of doses you have received, or think you may have been given too much medicine, talk to your doctor immediately.

4. Possible side effects

As with all medicines, Cosmegen may cause side effects in some patients. However, these side effects are usually reversible once your treatment has stopped.

Seek urgent medical attention if you experience:

- serious bacterial infection in the bloodstream or body tissues (sepsis including neutropenic sepsis), which can lead to death. Symptoms include shivering, hot and cold, a sudden chill, diarrhoea. At the early stage the patient will be warm and alert and not look unwell. However, they can deteriorate rapidly and death can follow
- blisters and/or a rash that join together to cover a large portion of the body resulting in severe peeling of the skin, flu-like symptoms, followed by a painful red or purplish rash that spreads and blisters, eventually causing the top layer of skin to die, peel, and shed
- facial or tongue swelling, hives, skin pain that may be accompanied by fever, chills, aching muscles and generally feeling unwell
- evenly distributed red patches and rash primarily on the arms and legs

See your doctor immediately if you experience:

- liver problems (such as liver failure, hepatitis (irritated liver caused by a virus), a painful enlarged liver, fluid retention)
- a lowering of the red blood cells which can cause tiredness (which may be severe)
- a lowering of white blood cells which can make you more prone to infections
- a lowering of platelets which can make you more prone to bleeding

Other side effects may include (especially in the first few hours after receiving Cosmegen):

- Vomiting
- Nausea (feeling ill)
- Generally feeling unwell

Apart from nausea and vomiting, side effects do not usually start until a few days after your treatment has stopped and may continue for one to two weeks afterwards.

Other possible side effects are listed below.

General side effects may include:

- infections
- kidney problems
- fever
- slowing down of growth
- inflammation of the rectum
- fertility problems
- muscle pain
- tiredness, feeling generally unwell

Side effects of the Lungs:

- inflammation of the lungs

Side effects of the Mouth:

- difficulty swallowing, sore mouth or throat, mouth ulcers or sores, cracked lips
- spasm of the hands or feet and tingling around the mouth and vocal cords (due to low calcium levels in the blood)

Side effects on the stomach and intestine (gut):

- stomach ulcers, pains in stomach, diarrhoea
- loss of appetite
- inflammation of the rectum

Side effects on the skin and soft tissues:

- any leakage on the skin will cause soft tissue damage
- blistering or reddening of the skin
- skin rashes
- acne
- flare up of rashes
- increased darkness in skin which has previously been exposed to radiation treatment
- hair loss

If you are receiving Cosmegen **directly into the site of the cancer** damage to the skin and soft tissues may occur from leaks. The side effects from leaks are:

- blood clots
- damage to soft tissue
- infections
- problems with wound healing
- blistering or reddening of the skin
- swelling of affected area
- in rare and severe cases, an affected arm can pull inwards and become stiff (contracture)

Any spills or splashes of Cosmegen must be washed off immediately with lots of water or saline (salt water).

There is some information that, rarely, other tumours may occur following treatment with X-rays and medicines like Cosmegen.

Your doctor will monitor you carefully and frequently for your response to treatment, but if you experience any of the above effects, especially **fever or bleeding**, or you have any other unusual symptoms or feelings or concerns, you should talk to your doctor.

5. How to store your medicine

- Keep your medicine out of the reach and sight of children
- Do not store above 25°C
- Do not freeze
- Keep the vial in the outer carton in order to protect from light
- Discard open unused product immediately.

REMEMBER,

- Cosmegen should not be given after the expiry date, which is clearly marked on the pack
- Cosmegen is for YOU only. NEVER give it to anyone else
- It may harm others, even if their symptoms are the same as yours.

6. Further Information

What Cosmegen contains

- The active ingredient is dactinomycin. Each vial contains 500 micrograms (0.5 mg) of dactinomycin as the active substance.
- The other ingredient is mannitol

Contents of the pack

Cosmegen is supplied as a yellow-orange powder in a glass vial. Each vial contains 500 micrograms of dactinomycin. It also contains mannitol E421. It is made up into a clear, gold-coloured liquid by adding sterile water to the powder in the vial.

Marketing Authorisation Holder

The Marketing Authorisation is held by Orphan Europe SARL, Immeuble Le Wilson, 70 avenue du Général de Gaulle, 92800 Puteaux - France.

Manufacturer

Cosmegen is made by Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Co. Armagh, BT63 5UA, U.K.

Or

Orphan Europe SARL, Eco River Parc, 30 rue des Peupliers, F-92000 Nanterre, France

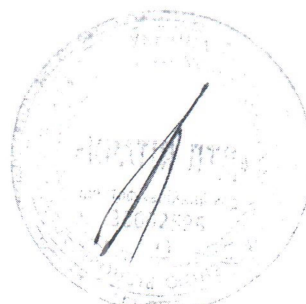
Or

Orphan Europe SARL, Immeuble « Le Wilson », 70 avenue du Général de Gaulle, F-92800 Puteaux, France



© Registered Trademark
Date revised: 4 April 2017

PX610/6





ORPHAN EUROPE

RECORDATI GROUP

Orphan Europe SARL, Immeuble « Le Wilson »,
70 avenue du General de Gaulle,
F-92800 Puteaux, France

Product Name/Description: Cosmegen PIL for UK
Component#: PX610/6
Date: 04/04/17 **Output Scale:** 100%
Dimensions: 297mm x 210mm (A4)
Folded Size: 37mm x 52.5mm **Leaflet Style:** Crossfold
Modified File Date: 04/04/17
Release Date: 05/11/17 **Rev#:** 1
Key Contact: Fisher Creative, LLC.
david@davidfishercreative.com
908 534 1964

PROGRAM: Adobe InDesign CC

FONTS USED: Helvetica Neue

FONT SIZE: 10 PT.

IMPORTED ARTWORK: Orphan Logo

Note: ALL BAR CODES ARE
FOR POSITION ONLY. Please replace
with Live Codes. Die on page 3 is FPO.
IT DOES NOT PRINT

OEP 728

