

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LYOVAC-COSMEGEN® 0,5 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Dactinomycin

1 Durchstechflasche LYOVAC-COSMEGEN enthält als entnehmbare Menge: 20,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung entsprechend 0,5 mg Dactinomycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LYOVAC-COSMEGEN ist im Rahmen eines multimodalen Therapieregimes zur Primärtherapie des Wilms-Tumor, des kindlichen Rhabdomyosarkoms und des lokalisierten Ewing-Sarkoms angezeigt.

LYOVAC-COSMEGEN ist indiziert als Monotherapie oder im Rahmen eines multimodalen Therapieregimes bei Chorionkarzinom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nicht zur oralen Anwendung

Toxische Reaktionen auf LYOVAC-COSMEGEN sind häufig und können schwerwiegend sein, so dass sie in vielen Fällen die applizierbare Menge des Zytostatikums einschränken (siehe 4.8). Der Schweregrad der toxischen Wirkungen schwankt jedoch erheblich und hängt nur zum Teil von der verabreichten Menge ab.

Die Dosierung sollte vor Verabreichung jeder einzelnen Dosis sorgfältig berechnet werden.

Dosierung

Intravenöse Verabreichung:

Die Dosierung richtet sich nach der individuellen Verträglichkeit beim Patienten, nach Größe und Lokalisation des Tumors sowie nach dem Einsatz weiterer Therapieverfahren. Bei gleichzeitiger oder vorausgegangener Verabreichung zusätzlicher Chemotherapeutika oder Bestrahlungstherapie kann eine Verringerung der nachfolgend empfohlenen Dosen notwendig werden.

Die Dosis von LYOVAC-COSMEGEN wird in Mikrogramm (μg) angegeben. Bei Erwachsenen oder Kindern sollte die Dosierung bei intravenöser Gabe pro Zwei-Wochen-Therapiezyklus **15 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht pro Tag bzw. 400–600 $\mu\text{g/m}^2$ Körperoberfläche pro Tag** an fünf aufeinander folgenden Tagen nicht überschreiten. Für übergewichtige oder ödematöse Patienten sollte die Dosis nach der Körperoberfläche berechnet werden, damit sie möglichst der fettfreien Körpermasse entspricht.

Eine Vielzahl von Therapieschemata mit LYOVAC-COSMEGEN als alleinigem Zytostatikum oder als Kombinationspartner einer Mehrfachchemotherapie können heran-

gezogen werden. Da die Regimes der Chemotherapie ständigen Veränderungen unterliegen, sollten die Dosierung und Verabreichung von LYOVAC-COSMEGEN unter der direkten Aufsicht von Ärzten erfolgen, die mit den aktuellen onkologischen Konzepten und den neuesten Fortschritten in der Therapie vertraut sind. Die nachfolgend vorgeschlagenen Dosierungsschemata, die für jeweils einen Therapiezyklus gelten, basieren auf der aktuellen Literatur zur Therapie mit LYOVAC-COSMEGEN:

Wilms-Tumor:

15 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht pro Tag intravenös über 5 Tage oder 45 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht intravenös in verschiedenen Kombinationen und Therapieschemata mit anderen Chemotherapeutika.

Rhabdomyosarkom:

15 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht pro Tag intravenös über 5 Tage in verschiedenen Kombinationen und Therapieschemata mit anderen Chemotherapeutika.

Ewing-Sarkom:

1,25 mg/m^2 Körperoberfläche intravenös in verschiedenen Kombinationen und Therapieschemata mit anderen Chemotherapeutika.

Chorionkarzinom:

Monotherapie: 12 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht pro Tag intravenös über 5 Tage.

Mehrfachchemotherapie mit Etoposid, Methotrexat, Folinsäure, Vincristin, Cyclophosphamid und Cisplatin: 500 $\mu\text{g/Tag}$ intravenös am 1. und 2. Tag.

Im Rahmen dieser Therapieregimes muss der HCG-Spiegel (human chorionic gonadotropin) genauestens überwacht werden.

Die Dauer der Anwendung ist vom Krankheitsbild und vom Therapieschema sowie der individuellen Therapiesituation des Patienten abhängig.

Kinder:

LYOVAC-COSMEGEN darf bei Kindern im Alter bis 3 Monate nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen. Kinder unter 6 Monaten erhalten die Hälfte der üblichen Dosis und Kinder unter 12 Monaten 2/3 der üblichen Dosis. Bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, ist mit einem erhöhten Risiko einer Lebervenenverschlusserkrankung (VOD) zu rechnen.

Art der Anwendung:

Vorsichtsmaßnahmen bei Umgang und Verabreichung des Produktes:

LYOVAC-COSMEGEN ist **hoch toxisch**. Der Umgang und die Verabreichung sowohl mit dem Pulver als auch mit der Lösung muss mit großer Sorgfalt erfolgen (siehe Punkt 4.4). Da LYOVAC-COSMEGEN weiches Gewebe überaus stark angreift, ist das Mittel nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Angaben zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Punkt 6.6.

Nach Rekonstitution kann die Lösung von LYOVAC-COSMEGEN entweder direkt in eine 5 % Dextrose-Lösung, in normale Salzlösung oder in den Schlauch einer laufenden Infusion gegeben werden.

Obwohl das rekonstituierte LYOVAC-COSMEGEN chemisch stabil ist, können unbeabsichtigte mikrobiologische Verunreinigungen auftreten, da das Produkt keine Konservierungsmittel enthält. Alle nicht benutzten Mengen oder Restmengen sollten entsorgt werden. Der Gebrauch von Flüssigkeiten oder Wasser zur Rekonstitution von Dactinomycin, die Benzylalkohol oder Parabene enthalten, führt zu Bildung von Präzipitaten.

Nur Arzneimittel, das in einer Konzentration größer als 10 $\mu\text{g/ml}$ gelöst wurde und nicht länger als 10 Stunden bei Raumtemperatur gelagert wurde, darf verabreicht werden.

Sollte LYOVAC-COSMEGEN ohne Infusion direkt in die Vene verabreicht werden, sollte die „Zwei-Nadel-Technik“ angewendet werden. Rekonstituieren und entnehmen sie die berechnete Dosis aus der Durchstechflasche mit einer sterilen Nadel. Benutzen sie eine andere sterile Nadel, deren Oberfläche nicht mit LYOVAC-COSMEGEN in Kontakt gekommen ist, zur Injektion in die Vene.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile siehe Punkt 6.1.

LYOVAC-COSMEGEN sollte nicht zum Zeitpunkt einer Windpocken- oder Herpes-zoster-Infektion verabreicht werden, da die Gefahr einer schweren, möglicherweise letalen Generalisierung dieser Erkrankungen besteht.

Die Anwendung von LYOVAC-COSMEGEN in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

LYOVAC-COSMEGEN sollte nur unter Aufsicht eines speziell im Umgang mit Zytostatika erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Dactinomycin wirkt außerordentlich ätzend auf die Haut, ruft Irritationen an Augen, Schleimhäuten und Atemwegen hervor und ist bei oraler Gabe extrem toxisch. Ebenfalls wurde gezeigt, dass es kanzerogen, mutagen, embryotoxisch und teratogen wirkt. **Aufgrund dieser Eigenschaften von Dactinomycin wird empfohlen, nachfolgende Vorsichtsmaßnahmen vor der Anwendung zu lesen. Diese Vorsichtsmaßnahmen sind strengstens einzuhalten.**

Da LYOVAC-COSMEGEN **EXTREM TOXISCH** ist, müssen Pulver und Lösung mit besonderer Sorgfalt gehandhabt und angewendet werden. Aufgrund seiner außerordentlich ätzenden Wirkung auf Weichteilgewebe ist LYOVAC-COSMEGEN nur für den intravenösen Gebrauch bestimmt.

Die Inhalation von Staub und Dämpfen sowie der Kontakt mit Haut und Schleimhäuten, insbesondere im Bereich der Augen, sind zu vermeiden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Aufgrund der extrem toxischen Eigenschaften des Medikaments werden geeignete Vorsichtsmaßnahmen zur Handhabung ein-

schließlich geeigneter Sicherheitsausrüstung für die Zubereitung der parenteral zu verabreichenden Lösung von LYOVAC-COSMEGEN empfohlen.

Die entsprechenden, in Deutschland empfohlenen **Vorsichts- und Schutzmaßnahmen für den Umgang mit und die Entsorgung von Zytostatika** sollten beachtet und eingehalten werden (s. Merkblatt M 620 der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW)).

Jeglicher Kontakt mit LYOVAC-COSMEGEN während der Schwangerschaft ist zu vermeiden.

Es wird empfohlen, die Zubereitung von Zytostatika-Lösungen zur parenteralen Anwendung in einem Sicherheitskabinett vorzunehmen (vertikales Laminar-flow-System Klasse II).

Das Personal sollte bei der Zubereitung von solchen Medikamenten chemikalienbeständige, undurchlässige Handschuhe, Sicherheitsbrillen, Schutzkleidung und Überschuhe tragen. Zusätzliche Kleidungsstücke sollten für die jeweiligen Aufgaben getragen werden (z. B. Schutzhärmel, Schürzen, Schutzhandschuhe oder Einmalanzüge), um Kontakt mit ungeschützten Hautflächen und die Inhalation von Staub und Dämpfen zu vermeiden.

Kontaminierte Kleidung sollte vorschriftsgemäß ausgezogen und vernichtet werden.

Maßnahmen bei versehentlichem Kontakt:

Bei versehentlichem Augenkontakt muss umgehend mindestens 15 Minuten lang mit reichlich Wasser, mit physiologischer Salzlösung oder einer anderen isotonischen Augenspülung gespült werden; danach sollte sofort der Augenarzt aufgesucht werden. Bei versehentlichem Kontakt mit der Haut muss die betroffene Stelle sofort mindestens 15 Minuten lang mit reichlich Wasser gespült werden; kontaminierte Kleidung und Schuhe müssen abgelegt werden. Ein Arzt ist umgehend aufzusuchen. Kontaminierte Kleidung muss unter Einhaltung der entsprechenden Vorschriften vernichtet werden, die Schuhe müssen vor Wiederverwendung gründlich gereinigt werden.

Maßnahmen bei extravasalem Austritt ins Gewebe siehe 4.9.

Sonstige Hinweise:

Da LYOVAC-COSMEGEN wie alle Zytostatika ein extrem toxisches Medikament ist, ist eine sehr sorgfältige und häufige Überwachung der Patienten auf Nebenwirkungen erforderlich. Diese Reaktionen können jedes Gewebe betreffen, insbesondere das hämatopoetische System, bis hin zur Myelosuppression. An die Möglichkeit einer anaphylaktischen Reaktion sollte gedacht werden.

Die tägliche Überwachung der Patienten bezüglich toxischer Wirkungen ist bei kombinierter Chemotherapie äußerst wichtig, da ein festgelegtes Therapieschema manchmal nicht vertragen wird. Bei Auftreten von Stomatitis, Diarrhö oder schwerer hämatopoetischer Suppression während der Behandlung sollten diese Medikamente so

lange abgesetzt werden, bis der Patient sich erholt hat.

Venenverschlusskrankheit:

Eine Venenverschlusskrankheit (hauptsächlich der Leber) kann zum Tod führen, insbesondere bei Kindern unter 48 Monaten (siehe 4.8, Nebenwirkungen)

Anwendung bei älteren Patienten

Die Anzahl älterer Patienten ab 65 Jahren, die in die klinischen Studien eingeschlossen waren, reicht nicht aus, um beurteilen zu können, ob sie anders als jüngere Personen auf LYOVAC-COSMEGEN reagieren. Andere Berichte über klinische Erfahrungen weisen nicht auf unterschiedliche Reaktionen bei älteren und jüngeren Patienten hin. Eine publizierte Metaanalyse aller Studien, die von der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) über einen Zeitraum von 13 Jahren durchgeführt wurden, lässt jedoch vermuten, dass die Anwendung von LYOVAC-COSMEGEN bei älteren Patienten mit einem höheren Risiko für eine Myelosuppression verbunden sein könnte als bei jüngeren Patienten.

Kinder und Jugendliche

LYOVAC-COSMEGEN darf bei Kindern im Alter bis zu 3 Monate nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen.

Bei Kindern über 3 Monaten muss die Dosierung entsprechend der Empfehlungen unter 4.2 angepasst werden.

Bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, ist mit einem erhöhten Risiko einer Lebervenenverschlusskrankung (VOD) zu rechnen.

Laborkontrolle:

Es wurde von vielen Anomalien der Niere, Leber und Knochenmarkfunktion bei Patienten berichtet, die mit LYOVAC-COSMEGEN behandelt wurden. Nieren-, Leber- und Knochenmarkfunktionen sollten daher regelmäßig überprüft werden.

LYOVAC-COSMEGEN und gleichzeitige Strahlentherapie:

Bei multimodalen Therapieregimes, die LYOVAC-COSMEGEN und Bestrahlung beinhalteten, wurde über eine erhöhte Inzidenz von gastrointestinalen Nebenwirkungen sowie über Knochenmarksuppression berichtet. Außerdem kann sowohl an Haut als auch an Wangen- und Rachenschleimhaut schon früh ein Erythem auftreten. Bereits eine subnormale Strahlendosis ruft bei gleichzeitiger Verabreichung von LYOVAC-COSMEGEN ein Erythem und Blasenbildung hervor, wobei die Stadien von Pigmentierung und Abschuppung beschleunigt ablaufen. Die Abheilung kann bereits innerhalb von 4–6 Wochen anstatt innerhalb von 2–3 Monaten erfolgen. Ein von einer vorausgegangenen Strahlenbehandlung stammendes Erythem kann durch alleinige Anwendung von LYOVAC-COSMEGEN reaktiviert werden, selbst wenn die Strahlenbehandlung bereits mehrere Monate zurückliegt, jedoch umso eher, wenn nur ein kurzes Intervall zwischen beiden Behandlungsformen liegt. Die Potenzierung von Bestrahlungseffekten ist besonders problematisch, wenn Schleimhäute der Bestrahlung ausgesetzt waren. Wird der Nasopharynx bestrahlt, kann bei multimodalen Therapie-

regimes eine schwere oropharyngeale Schleimhautentzündung auftreten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von hoch dosiertem LYOVAC-COSMEGEN und Bestrahlung in hohen Dosen oder bei besonderer Empfindlichkeit des Patienten gegenüber multimodalen Therapieregimes können schwere Reaktionen auftreten.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn LYOVAC-COSMEGEN innerhalb von zwei Monaten nach Bestrahlung eines rechtsseitigen Wilms-Tumors verabreicht wird; über Hepatomegalie und Anstiege der AST wurde berichtet. Im Allgemeinen sollte LYOVAC-COSMEGEN nicht gleichzeitig zu einer Strahlenbehandlung bei rechtsseitigem Wilms-Tumor verabreicht werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt das mögliche Risiko.

Berichte weisen auf eine erhöhte Inzidenz von weiteren Primärtumoren (einschließlich Leukämie) nach einer Therapie mit Zytostatika wie LYOVAC-COSMEGEN und Bestrahlung hin. Von der Entwicklung einer sekundären akuten myeloischen Leukämie unter Kombinationstherapie wurde berichtet. Eine multimodale Therapie erfordert eine sorgfältige langfristige Beobachtung der überlebenden Malignompatienten.

LYOVAC-COSMEGEN und regionale Perfusionstherapie

Komplikationen bei der Perfusionstechnik sind hauptsächlich bedingt durch die Menge des Arzneimittels, die in den systemischen Kreislauf austreten kann. Sie können resultieren in einer hämatopoetischen Depression, einer Aufnahme toxischer Produkte aus der gewaltigen Zerstörung des neoplastischen Gewebes, einer erhöhten Bereitschaft für Infektionskrankheiten, einer gestörten Wundheilung und oberflächlichen Ulcera der Magenschleimhaut. Andere Nebenwirkungen können Ödeme in den beteiligten Gliedmaßen sein, Zerstörung des Bindegewebes in der perfundierten Region und möglicher Weise eine Venenthrombose.

Verhütung bei Männern und Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund der genotoxischen Wirkung von LYOVAC-COSMEGEN sollten Männer und Frauen im gebärfähigen Alter angewiesen werden, während der Behandlung und für einen angemessenen Zeitraum nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

LYOVAC-COSMEGEN kann Bioassays zur Bestimmung antibakterieller Medikamentenspiegel beeinträchtigen.

Während der Dactinomycintherapie sollen keine Impfungen mit lebenden Erregern durchgeführt werden.

Allopurinol, Colchicin, Probenecid, Sulfipyrazon:

LYOVAC-COSMEGEN kann den Harnsäurespiegel im Blut erhöhen. Um die Hyperuri-

kämie und die Gicht zu kontrollieren, ist es notwendig, eine Dosis Anpassung der Medikamente zur Gicht-Therapie vor zu nehmen. Der Einsatz von Allopurinol mit seinen Stoffen, die die Harnsäureausscheidung steigern, sollte bevorzugt werden, um das Risiko einer Harnsäure Nephropathie, die während einer Gicht Therapie eintreten kann, zu minimieren.

Doxorubicin:

Die gleichzeitige Gabe von LYOVAC-COSMEGEN kann die kardiotoxischen Eigenschaften von Doxorubicin erhöhen. Die maximalen Dosen von Doxorubicin sollten nicht überschritten werden.

Vitamin K:

Die gleichzeitige Gabe von LYOVAC-COSMEGEN kann den Effekt von Vitamin K reduzieren. Patienten sollten genau beobachtet und bei Bedarf die Dosis von Vitamin K erhöht werden.

Coumarin:

Es liegen keine einschlägigen Erfahrungen vor, wie die INR durch die gleichzeitige Gabe von LYOVAC-COSMEGEN und Coumarin beeinflusst wird.

Kinder und Jugendliche:

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund des genotoxischen Risikos müssen Frauen im gebärfähigen Alter darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit LYOVAC-COSMEGEN und für mindestens 7 Monate nach der letzten Do-

sis eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit LYOVAC-COSMEGEN und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Dactinomycin kann erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. LYOVAC-COSMEGEN sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Tritt während der Behandlung mit LYOVAC-COSMEGEN eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Stillzeit

Die Anwendung von LYOVAC-COSMEGEN in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe 4.3). Ist aus therapeutischen Gründen eine Anwendung von LYOVAC-COSMEGEN in der Stillzeit notwendig, so muss abgestillt werden.

Fertilität

Ausreichende Studien wurden nicht durchgeführt. Tierversuche deuten jedoch darauf hin, dass die Anwendung antineoplastischer Arzneimittel eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit zur Folge haben kann. Daher sollten Patienten vor der Anwendung des Arzneimittels auf die Möglichkeit der Fertilitätsprotektion hingewiesen werden. Diese umfassen bei Männern die Möglichkeit der Spermakonservierung, bei Frauen insbesondere die Kryokonservierung von

Eizellen oder Ovarialgewebe. Bei Kinderwunsch wird empfohlen, möglichst bereits vor Therapiebeginn eine genetische Beratungsstelle aufzusuchen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die unter LYOVAC-COSMEGEN bekannten Nebenwirkungen führen auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch zu Einschränkungen der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zur Bedienung von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Toxische Nebenwirkungen (außer Übelkeit und Erbrechen) treten gewöhnlich erst 2–4 Tage nach Beendigung eines Behandlungszyklus auf und erreichen manchmal erst nach Ablauf von 1–2 Wochen ihre maximale Ausprägung. Auch über Todesfälle wurde berichtet. Die Nebenwirkungen sind jedoch im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel.

Siehe Tabelle unten

Übelkeit und Erbrechen, die meist während der ersten Stunden nach der Verabreichung auftreten, können durch die Gabe von Antiemetika gemildert werden.

Um eine schwere Suppression des hämatopoetischen Systems zu erkennen, sollten Leukozyten- und Thrombozytenzahl häufig kontrolliert werden. Sinkt einer der beiden Werte deutlich ab, so ist die Behandlung zu unterbrechen, damit sich das Knochenmark wieder erholen kann. Dies dauert oft bis zu 3 Wochen.

Bei Patienten, die LYOVAC-COSMEGEN im Rahmen einer Mehrfachchemotherapie erhielten, wurde über das Auftreten einer Lebervenenverschlusskrankheit, die mit intra-

	Häufig (≥ 1/100 bis < 10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Infektionen. Pharyngitis, Sepsis (eingeschlossen neutropenische Sepsis) mit tödlichem Ausgang
Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems		Anämie (bis hin zur aplastischen Anämie), Agranulozytose, Leukopenie, Neutropenie (sehr geringe Anzahl weißer Blutkörperchen), febrile Neutropenie (Fieber und geringe Anzahl weißer Blutzellen, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Retikulozytopenie		Disseminierte intravaskuläre Koagulation
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hypokalzämie, Anorexie, Tumorsyndrom
Erkrankung der Atemwege des Brustraums und des Mediastinums				Pneumonitis (Toxizität der Lunge), Pneumothorax (beobachtet infolge des Antitumoreffekts der Chemotherapie einschließlich Dactinomycin)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Erbrechen	Cheilitis, Schluckstörungen, gastrointestinale Ulcera, abdominale Schmerzen, Diarrhö, Proktitis, Aszites	Ösophagitis	Ulzerative Stomatitis, Verstopfung
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatische veno-okklusive Erkrankung (VOD)	Hepatomegalie, Hepatitis, Leberversagen mit Todesfolgen, Lebertoxizität mit Leberfunktionsstörungen		Hepatische Enzephalopathie, Pleuraerguss als Komplikation bei verschiedenen Lebererkrankungen

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

	Häufig (≥ 1/100 bis < 10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Alopezie, Hautausschlag, Hauttoxizität und Dermatitis, Akne, Erythema multiforma, Verstärkung eines Erythems oder vermehrte Pigmentierung zuvor bestrahlter Hautabschnitte		Toxische epidermale Nekrolyse (TEN) Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)
Skelettmuskulatur-Bindegewebs- und Knochenkrankungen				Myalgie, Wachstumshemmung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein, lokale Irritationen bei direktem Kontakt mit Haut und Schleimhäuten sowie bei Paravasaten	Pyrexie	Wachstumshemmung im Kindes- und Jugendalter	Allergische Reaktionen bis hin zur Anaphylaxie
Erkrankungen des Immunsystems				Hypersensibilität
Erkrankungen des Nervensystems		Lethargie		Periphere Neuropathie wurde im Allgemeinen bei Patienten beobachtet, die Kombinations-Chemotherapie-Schemata mit Dactinomycin erhielten
Augenerkrankungen				Optische Neuropathie
Gefäßerkrankungen				Hämorrhagie, Thrombophlebitis

vasaler Gerinnungsstörung und Multiorganversagen in Zusammenhang stehen könnte, berichtet (siehe 4.4, Venenverschlusskrankheit).

Dactinomycin ist außerordentlich ätzend. Bei extravasalem Austritt der Substanz während einer intravenösen Injektion kann das Weichteilgewebe schwer geschädigt werden. Dabei kam es in mindestens einem Fall zu einer Kontraktur der Arme (siehe Punkt 4.9; Umgang mit Paravasation). Bei regionaler Perfusion der Extremitäten wurde über Epidermolysen, Erythem und Ödem berichtet, in einigen Fällen sogar über schwere Erscheinungsformen.

Kinder und Jugendliche

Es ist eine erhöhte Toxizität bei der Gabe von LYOVAC-COSMEGEN bei Kindern zu beobachten. Daher darf das Arzneimittel nur bei Kindern im Alter über 3 Monaten angewendet werden. Bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, ist mit einem erhöhten Risiko einer Lebervenenverschlusserkrankung (VOD) zu rechnen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen:

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem BfArM anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D 53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung ist die Therapie mit Dactinomycin sofort abzubrechen. Es liegen nur begrenzte Informationen zur Überdosierung beim Menschen vor. Überdosierungen manifestierten sich z. B. als Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Mukositis einschließlich Stomatitis, gastrointestinale Ulzeration, schwere Hauterkrankungen einschließlich Abblättern der Haut, Exanthem, Desquamation und Epidermolysen, schwere hämatopoetische Depression, Venenverschlusskrankheit, akutes Nierenversagen, Sepsis (einschließlich neutropenischer Sepsis) mit tödlichem Ausgang, Tod.

Eine spezifische Therapie bei Überdosierung von LYOVAC-COSMEGEN ist nicht bekannt; es sind symptomatische und unterstützende Behandlungsmaßnahmen angezeigt. Es ist kein Antidot bekannt. Es ist ratsam, Haut und Schleimhäute häufig auf Unversehrtheit zu überprüfen sowie die Funktion von Nieren, Leber und Knochenmark engmaschig zu überwachen.

Maßnahmen bei extravasalem Austritt ins Gewebe:

Bei der intravenösen Gabe von LYOVAC-COSMEGEN kann es zu extravasalem Austritt der Substanz mit oder ohne Brennen oder Stechen kommen, selbst wenn das Blut nach Aspiration aus der Infusionsnadel gut zurückfließt.

Bei extravasalem Austritt der Substanz während einer intravenösen Injektion kann das Weichteilgewebe schwer geschädigt werden.

Besondere Sorgfalt bei der Verabreichung von LYOVAC-COSMEGEN reduziert das Risiko für eine perivenöse Infiltration sowie

für lokale Reaktionen wie Urtikaria und Erythema.

Sobald subjektive oder objektive Symptome einer Extravasation auftreten, muss die Injektion oder Infusion sofort unterbrochen und an einer anderen Vene fortgesetzt werden.

Bei Verdacht auf Extravasation wird die betreffende Extremität hochgelagert.

Die intermittierende Anwendung von Eis an der betroffenen Stelle während 3 Tagen kann hilfreich sein.

Eine positive Wirkung lokal angewandter Medikamente konnte nicht klar gezeigt werden. Da sich die Reaktionen auf die Extravasation zunehmend verschlimmern können, ist der Patient sehr sorgfältig zu überwachen. Ggf. wird die Hinzuziehung eines plastischen Chirurgen empfohlen. Blasen, Geschwüre und/oder andauernde Schmerzen indizieren eine ausgedehnte Exzision mit nachfolgender Transplantation eines Spalthautlappens.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine Informationen zur Überdosierung bei Kindern verfügbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytotoxisches Antibiotikum, Zytostatikum
ATC-Code: L01D A01

Wirkungsweise

Experimentell zeigt sich, dass Dactinomycin mit Desoxyribonukleinsäure (DNS) Komplexe bildet und dadurch selektiv die DNS-abhängige Synthese der Ribonukleinsäure (RNS) hemmt. Es wird angenommen, dass Dactinomycin die Proteinsynthese über eine

Hemmung der messenger-RNS-Synthese hemmt. Dactinomycin hemmt auch die DNS-Synthese, jedoch erst bei wesentlich höheren Konzentrationen, als für die Hemmung der RNS-Synthese nötig sind.

Pharmakodynamische Eigenschaften

Im Allgemeinen üben die Actinomycine eine Hemmwirkung auf das Wachstum gramnegativer und grampositiver Bakterien sowie einiger Pilze aus. Die Actinomycine (einschließlich Dactinomycin) sind jedoch im Verhältnis zu ihrer antibakteriellen Wirkung so toxisch, dass ihre Anwendung als Antibiotika zur Behandlung von Infektionskrankheiten ausgeschlossen ist.

Da die Actinomycine zytotoxisch wirken, haben sie einen antineoplastischen Effekt; diese Eigenschaft wurde bei verschiedenen implantierten Tumoren an einer Reihe von Versuchstieren nachgewiesen. Auf dieser zytotoxischen Wirkung der Actinomycine beruht ihre Anwendung bei der Behandlung bestimmter Arten maligner Tumoren.

Klinischer Nutzen und Sicherheit

Eine Vielzahl von Studien zu LYOVAC-COSMEGEN als Monotherapie oder als Kombinationspartner im Rahmen einer Mehrfachchemotherapie wurde durchgeführt. Da die Regimes der Chemotherapie ständig verändert werden, sollten zur Entscheidung über eine Therapie mit LYOVAC-COSMEGEN Ärzte direkt mit einbezogen werden, die mit den aktuellen onkologischen Konzepten und den neuesten Fortschritten in der Therapie vertraut sind.

Wilms-Tumor:

Von allen Malignomen zeigt der Wilms-Tumor unter Therapie mit LYOVAC-COSMEGEN die höchste Ansprechrate. Daten der „National Wilms Tumor Studies“ (NWTS-1, -2, -3, -4; USA) unterstützen die Anwendung von LYOVAC-COSMEGEN beim Wilms-Tumor. In der 4. Nationalen Wilms-Tumor-Studie (NWTS-4) wurden Ergebnisse von 1.687 Patienten mit günstiger Tumorphistologie ausgewertet, die randomisiert mit verschiedenen Therapieregimes behandelt wurden, die LYOVAC-COSMEGEN entweder in einer standardisierten fraktionierten Dosierung (standard divided dose: STD) von 15 µg/kg täglich über 5 Tage oder mit einmaliger Stoßtherapie (single pulse-intensive dose: PI) von 45 µg/kg enthielten (siehe Tabelle 1).

Wirksamkeit und Toxizität waren zwischen den Regimes mit einmaliger Stoßtherapie und standardisierter fraktionierter Dosierung sowie zwischen Kurz- und Langzeittherapie vergleichbar. Durch Änderungen in der 5. Nationalen Wilms-Tumor-Studie werden sowohl günstige als auch ungünstige Histologie ausgewertet und die Ergebnisse zu dem zwischen fokaler und diffuser Anaplasie verglichen. Infolgedessen sind Ärzte hinzuziehen, die Erfahrung in der Behandlung von Wilms-Tumoren haben.

Green, D.M.; et al: Comparison Between Single-Dose and Divided-Dose Administration of Dactinomycin and Doxorubicin for Patients with Wilms' Tumor: A Report from the National Wilms' Tumor Study Group, J. Clin. Oncol. 16:237–245, 1998.

Tabelle 1: 4. Nationale Wilms-Tumor-Studie (NWTS-4)

Stadium	Regime	2-Jahres-Überlebensrate ohne Rückfall (%)	Gesamtüberlebensrate (%)
I (günstige Histologie)	EE EE-4A	92,5 94,9	99,7 98,7
I (anaplastisch)	EE EE-4A	93,8 87,5	93,3 85,5
II (günstige Histologie)	K K-4A	89,7 85,9	97,6 97,0
III (günstige Histologie)	DD DD-4A	95,3 91,1	99,4 98,2
IV (günstige Histologie)	DD DD-4A	81,3 80,6	90,6 89,5

EE LYOVAC-COSMEGEN (STD) und Vincristin (25 Wochen)

EE-4A LYOVAC-COSMEGEN (PI) und Vincristin (18 Wochen)

K LYOVAC-COSMEGEN (STD) und Vincristin (23 vs. 65 Wochen)

K-4A LYOVAC-COSMEGEN (PI) und Vincristin (20 vs. 60 Wochen)

DD LYOVAC-COSMEGEN (STD), Doxorubicin, Vincristin und Bestrahlung (28 vs. 66 Wochen)

DD-4A LYOVAC-COSMEGEN (PI), Doxorubicin, Vincristin und Bestrahlung (26 vs. 54 Wochen)

Green, D.M.; et al: Effect of Duration of Treatment on Treatment Outcome and Cost of Treatment for Wilms' Tumor: A Report from the National Wilms' Tumor Study Group, J. Clin. Oncol. 16:3744–3751, 1998.

Kalaparakal, J.A.; et al: Management of Wilms' Tumor: Current Practice and Future Goals, Lancet Oncology, 5:37–46, 2004

Rhabdomyosarkom:

In die 3rd Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-III, USA) wurden 1.062 zuvor unbehandelte Kinder und Jugendliche bis zu 21 Jahren einbezogen und die Ergebnisse einer Reihe verschiedener Therapieschemata verglichen. LYOVAC-COSMEGEN war ein Standardbestandteil aller Therapieregimes, so dass keine Vergleichsdaten aus dieser Studie vorliegen. Dennoch liefert sie Erkenntnisse über Behandlungsergebnisse einer großen Anzahl intensiv beobachteter Patienten. Für die Behandlung wurden die Patienten nach klinischer Gruppe, histologischer Untergruppe und Krankheitslokalisation stratifiziert. Die Patienten der meisten Strata wurden randomisiert, nur die Patienten der klinischen Gruppe I mit günstiger Histologie wurden nicht randomisiert und mit einem einzigen Regime behandelt (siehe Tabelle 2 auf Seite 6).

Ewing-Sarkom:

LYOVAC-COSMEGEN in Kombination mit Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Etoposid und Bestrahlungstherapie wurde zur Behandlung des metastasierenden und nicht metastasierenden Ewing-Sarkoms eingesetzt. In einer Studie zu neoadjuvanter Chemotherapie (REN-3) wurden 157 zuvor unbehandelte Patienten mit nicht metastasierenden Tumoren mit LYOVAC-COSMEGEN als Teil einer Einleitungs- bzw. Erhaltungstherapie behandelt. Von diesen Patienten blieben 110 (70 %) über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren ereignisfrei. Statistisch betrug die ereignisfreie 5-Jahres-Überlebensrate 71 % und die Gesamtüberlebensrate 76,5 %. In einer Studie an 120 zuvor unbehandelten Patienten mit metastasierenden Tumoren wurden die

Ergebnisse der Therapien mit LYOVAC-COSMEGEN in Kombination mit Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid mit bzw. ohne Ifosfamid und Etoposid verglichen. Nach 8 Jahren betrug die ereignisfreie Überlebensrate 20 % und die Gesamtüberlebensrate 30 %. Die Ergebnisse der beiden Behandlungsgruppen waren ähnlich.

Bacci, G.; et al: Neoadjuvant Chemotherapy for Ewing's Tumor of Bone: Recent Experience at the Rizzoli Orthopaedic Institute, Eur. J. Cancer 38:2243–2251, 2002.

Miser, J.S.; et al: Treatment of Metastatic Ewing's Sarcoma or Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone: Evaluation of Combination Ifosfamide and Etoposide – A Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group Study, J. Clin. Oncol. 22:2873–2876, 2004.

Chorionkarzinom:

LYOVAC-COSMEGEN wurde in Monotherapie zur Behandlung von nicht metastasierenden Trophoblast-Tumoren (gestational trophoblastic neoplasia) eingesetzt. In einer Studie an 31 Patientinnen mit nicht metastasierender Erkrankung wurde mit LYOVAC-COSMEGEN bei 94 % der behandelten Patientinnen eine vollständige und anhaltende Remission erreicht. Für die Therapie von Trophoblast-Tumoren mit ungünstiger Prognose wurden auch wechselnde Kombinationsregimes mit LYOVAC-COSMEGEN, Etoposid, Methotrexat, Vincristin und Cyclophosphamid (EMA-CO regimen) eingesetzt. Die Anwendung von EMA-CO bei 148 Frauen mit Trophoblast-Tumor mit ungünstiger Prognose führte bei 110 Patientinnen (80 %) zu einem vollständigen und bei 25 Patientinnen (18 %) zu einem teilweisen Ansprechen nach einer mittleren Nachbeobachtungsphase von 50,4 Monaten. Die Gesamtüberlebensrate während der Studiendauer betrug 85 % und es kam nur gelegentlich zu Rückfällen (5,4 %). Eine engmaschige Überwachung von beta-HCG (human chorionic gonadotropin) ist ein unabdingbarer Bestandteil dieses Therapieregimes.

Tabelle 2: 3rd Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (n = 1.062)

Gruppe	Anzahl Studienarme	Chemotherapie-Regime	5-Jahre-Überlebensrate ohne Progression (%) (Mittelwert ± Standardabweichung)	5-Jahre-Überlebensrate (%) (Mittelwert ± Standardabweichung)
I (günstige Histologie)	1 (nicht randomisiert)	Zyklisch-sequenziell VA (1 Jahr)	83 ± 3	93 ± 2
II (günstige Histologie, ohne Augenhöhle, Kopf, Hodenbereich)	2 (randomisiert)	VA, Doxorubicin und RT (1 Jahr) VA und RT (1 Jahr)	77 ± 6 56 ± 10	89 ± 5 54 ± 13
III (ohne bestimmte Tumoren des Beckenbereichs, Augenhöhle, Parotis, Mundhöhle, Kehlkopf, Mund und Rachen, Wangen)	3 (randomisiert)	VAC und RT in Intervallen (2 Jahre) VADRC-VAC, CDDP und RT in Intervallen (2 Jahre) VADRC-VAC, CDDP, VP-16 und RT in Intervallen (2 Jahre)	70 ± 6 62 ± 5 56 ± 4	70 ± 6 63 ± 5 64 ± 5
IV (alle)	3 (randomisiert)	VAC und RT in Intervallen (2 Jahre) VADRC-VAC, CDDP und RT in Intervallen (2 Jahre) VADRC-VAC, CDDP, VP-16 und RT in Intervallen (2 Jahre)	27 ± 8 27 ± 8 30 ± 6	27 ± 6 31 ± 6 29 ± 7

VA= Vincristin/LYOVAC-COSMEGEN

VADRC= Vincristin/Doxorubicin/Cyclophosphamid

VAC= Vincristin/LYOVAC-COSMEGEN/Cyclophosphamid

CDDP= Cisplatin

VP-16 = Etoposid

RT= Bestrahlungstherapie

Crist, W. et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, J. Clin. Oncol. 13: 610–630, 1995

Osathanondh, R. et al., Actinomycin D as the Primary Agent for Gestational Trophoblastic Disease, Cancer, 36: 863–866, 1975

Newlands, E. S. et al., Results with the EMA/CO (Etoposide, Methotrexate, Actinomycin D, Cyclophosphamide, Vincristine, Regimen in High Risk Gestational Trophoblastic Tumours, 1979 to 1989, Br. J. Obstet. Gynaecol., 98: 550–557, 1991

Kinder und Jugendliche

Pharmakodynamische Studien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Verteilung**

Nach einzelnen oder mehrfachen intravenösen Gaben wird Dactinomycin schnell in die Körpergewebe verteilt und weitgehend daran gebunden.

Biotransformation

Ergebnisse einer Studie bei Patienten mit malignem Melanom, die ³H-Dactinomycin erhielten, deuten darauf hin, dass Dactinomycin nur minimal metabolisiert wird, in kernhaltigen Zellen konzentriert wird und die Blut-Hirn-Schranke nicht nennenswert überwindet (< 10 %).

Die Plasmakonzentrationen von ³H-Dactinomycin nehmen innerhalb von 2 Stunden schnell ab und sinken dann langsam mit einer Halbwertszeit von etwa 36 Stunden.

Ausscheidung

Die Wiederfindungsrate in Harn und Fäzes beträgt ca. 30 % der verabreichten Dosis innerhalb einer Woche.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei intravenöser Gabe von Dactinomycin liegt die LD₅₀ bei Ratten bei 460 µg/kg. Bei oraler Gabe von Dactinomycin beträgt die LD₅₀ bei Mäusen 7,8 mg/kg und bei Ratten 7,2 mg/kg.

Karzinogenese, Mutagenese, Fertilitätsstörungen:

Die „International Agency on Research on Cancer“ stuft Dactinomycin als positives Karzinogen bei Tieren ein.

Lokale Sarkome entwickelten sich bei Mäusen und Ratten nach wiederholter subkutaner oder intraperitonealer Injektion. Mesenchymale Tumoren traten bei männlichen F344-Ratten auf, welche intraperitoneale Injektionen von 50 µg/kg 2–5-mal wöchentlich über 18 Wochen erhielten. Der erste Tumor wurde nach 23 Wochen entdeckt. Dactinomycin erwies sich bei einer Anzahl von Testsystemen *in vitro* und *in vivo* als mutagen, einschließlich in menschlichen Fibroblasten, Leukozyten sowie in HELA-Zellen. DNS-Schädigung und zytogenetische Effekte wurden bei der Maus und Ratte nachgewiesen.

Über adäquate Fertilitätsstudien liegen bisher noch keine Daten vor; jedoch lassen Berichte von anderen Zytostatika auf eine höhere Inzidenz von Infertilität nach Therapie schließen.

Teratogene Wirkung:

In Dosen von 50–100 µg/kg Körpergewicht intravenös (3–7fache maximal empfohlene Dosis beim Menschen) verursachte Dactinomycin Missbildungen und Embryotoxizität bei Ratten, Kaninchen und Hamstern.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

1 Durchstechflasche LYOVAC-COSMEGEN enthält als entnehmbare Menge:
20,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung entsprechend 20 mg Mannitol.

6.2 Inkompatibilitäten

Bei Verwendung von Lösungsmitteln zur Lösung von LYOVAC-COSMEGEN, welche Benzylalkohol oder Parabene enthalten, entsteht ein Niederschlag.

Die gleichzeitige Anwendung von Filgrastim mit LYOVAC-COSMEGEN kann zur Bildung eines Niederschlags führen.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, außer der unter Punkt 6.6 genannten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Feuchtigkeit geschützt und nicht über 25 °C aufbewahren.

Vor Licht schützen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 Durchstechflasche N 1 mit 20,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung entsprechend 0,5 mg Dactinomycin als entnehmbare Menge.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anwendungshinweise

Da LYOVAC-COSMEGEN **EXTREM TOXISCH** ist, müssen Pulver und Lösung mit besonderer Sorgfalt gehandhabt und angewendet werden (siehe 4.4). Aufgrund seiner außerordentlich ätzenden Wirkung auf Weichteilgewebe ist LYOVAC-COSMEGEN nur für den intravenösen Gebrauch bestimmt.

Vorschriften für die Zubereitung der individuellen Dosierungen genaustens einhalten!

Der Inhalt einer Durchstechflasche LYOVAC-COSMEGEN wird in 1,1 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke (ohne Konservierungsstoffe) unter aseptischen Bedingungen gelöst. **1 ml** der so entstandenen Lösung von LYOVAC-COSMEGEN enthält **500 µg** (0,5 mg) Dactinomycin.

Parenteral zu verabreichende Lösungen sollten vor der Verabreichung auf eventuell vorhandene Partikel und Verfärbung untersucht werden, sofern es die Lösung und der Behälter zulassen. LYOVAC-COSMEGEN ist nach der Auflösung eine klare, goldfarbene Lösung.

Aufgelöst kann LYOVAC-COSMEGEN 5%igen Glukose- oder Kochsalz-Infusionslösungen entweder direkt hinzugefügt oder in den Schlauch einer laufenden intravenösen Infusion injiziert werden.

Obwohl das gelöste LYOVAC-COSMEGEN chemisch stabil ist, ist eine versehentliche mikrobielle Kontamination möglich, da kein Konservierungsmittel enthalten ist. Jede nicht aufgebrauchte Durchstechflasche bzw. Restmenge sollte daher vernichtet werden. Bei Verwendung von Lösungsmitteln oder Wasser zur Herstellung der Lösung zur Injektion von LYOVAC-COSMEGEN, welche Benzylalkohol oder Parabene enthalten, entsteht ein Niederschlag.

An lyophilisiertem Dactinomycin-Pulver für Injektionslösungen durchgeführte Studien zeigten, dass das in Konzentrationen von 10 µg/ml oder höher verdünnte Arzneimittelprodukt in WFI, 0,9% Kochsalzlösung und 5% Dextrose in Infusionsbehältern aus Glas oder PVC bei einer Lagerung bei Raumtemperatur für bis zu 10 Stunden stabil ist. Das in Konzentrationen unter 10 µg/ml verdünnte und bei Raumtemperatur gelagerte Arzneimittelprodukt zeigte signifikant geringere Wiederherstellungsraten. Daher wird zur Verabreichung nur das in Konzentrationen von über 10 mcg/ml verdünnte und bei Raumtemperatur nicht länger als 10 Stunden gelagerte Arzneimittelprodukt empfohlen.

Cellulose-Ester-Membranfilter, die in manchen Filtern von intravenösen Infusionssystemen enthalten sind, können LYOVAC-COSMEGEN teilweise aus Infusionslösungen herausfiltern.

Injiziert man LYOVAC-COSMEGEN direkt intravenös ohne Verwendung einer Infusion, so sollte man sich des „Zwei-Nadel-Verfahrens“ bedienen. Zum Lösen und zum Auf-

ziehen der errechneten Menge aus der Durchstechflasche in die Spritze nehme man eine sterile Kanüle. Die direkte Injektion in die Vene sollte dann mit einer zweiten sterilen Kanüle erfolgen, deren Oberfläche nicht mit LYOVAC-COSMEGEN benetzt ist.

Für besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung siehe 4.4.

Kinder

Es ist eine erhöhte Toxizität bei der Gabe von LYOVAC-COSMEGEN bei Kindern zu beobachten. Das legt nahe, dass das Arzneimittel nur bei Kindern im Alter über 3 Monaten angewendet werden darf. Darüber hinaus ist bei Kindern, die jünger als 4 Jahre sind, mit einem erhöhten Risiko einer Lebervenenverschlusserkrankung (VOD) zu rechnen.

Entsorgung

Bei der Entsorgung von Zytostatika, von deren Resten und von verunreinigten Materialien sind die abfallrechtlichen Bestimmungen des jeweiligen Bundeslandes einzuhalten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Recordati Rare Diseases
 Tour Hekla
 52 avenue du Général de Gaulle
 92800 Puteaux
 Frankreich

Um weitere Informationen über dieses Medikament zu erhalten setzen Sie sich bitte mit dem Vertreter des Zulassungsinhabers in Verbindung:

Recordati Rare Diseases
 Eco River Parc
 30 rue des Peupliers
 92000 Nanterre
 Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

6323246.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06. April 2005

10. STAND DER INFORMATION

November 2025

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt

