

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.07.2025 № 1157
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20932/01/01

Зразки інструкції про застосування і короткої характеристики лікарського засобу (за наявності), викладені мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної)

ДАКТИНОМІЦИН
порошок для розчину для ін'єкцій по 0,5 мг (500 мкг) у однодозовому флаконі

Україна
М. Київ
Катерина Федьків
представник
КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

Переклад інструкції про застосування державною мовою, автентичність якої підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (Федьків К.Д.)

До Реєстраційного посвідчення
№ UA/20932/03/01
від 22.07.2025

ОСНОВНІ МОМЕНТИ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКІВ

Ці основні моменти не містять усієї інформації, необхідної для безпечного та ефективного використання **ДАКТИНОМЩИН**, порошок для розчину для ін'єкцій . Див. повну інформацію щодо призначення лікарського засобу **Дактиноміцин**, порошок для розчину для ін'єкцій.

ДАКТИНОМЩИН, порошок для розчину для ін'єкцій USP, для внутрішньовенного застосування. Початкове схвалення у США: 1964 р.

ОСТАННІ ВАЖЛИВІ ЗМІНИ

- Дозування та застосування, рекомендована доза для Пухлина Вільмса (2.1) 8/2018
- Дозування та застосування, рекомендована доза для Саркома Юінга (2.3) 8/2018

ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій – це актиноміцин, показаний для лікування:

- дорослих та дітей з пухлиною Вільмса, як частина багатофазного комбінованого режиму хіміотерапії. (1.1)
- дорослих та дітей з рабдоміосаркомою, як частина багатофазного комбінованого режиму хіміотерапії. (1.2)
- дорослих та дітей із саркомою Юінга, як частина багатофазного комбінованого режиму хіміотерапії. (1.3)
- дорослі та діти з метастатичним несеміноматозним раком яєчка, як частина багатофазного комбінованого режиму хіміотерапії. (1.4)
- пацієнтки з гестаційною трофобластичною неоплазією після менархії, як монотерапія або як частина комбінованого режиму хіміотерапії. (1.5)
- дорослі пацієнти з локально рецидивуючими або локорегіонарними солідними злоякісними новоутвореннями, як компонент паліативної або допоміжної регіональної перфузії. (1.6)

ДОЗУВАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

- Пухлина Вільмса: рекомендована доза становить 45 мкг/кг внутрішньовенно один раз кожні 3–6 тижнів протягом максимум 26 тижнів у рамках комбінованої хіміотерапії з кількома препаратами. (2.1)
- Рабдоміосаркома: рекомендована доза становить 15 мкг/кг внутрішньовенно один раз на день протягом 5 днів кожні 3–9 тижнів, максимум 112 тижнів, як частина комбінованої хіміотерапії з використанням кількох препаратів. (2.2)
- Саркома Юінга: рекомендована доза становить 1250 мкг/м² внутрішньовенно один раз на 3 тижні протягом 51 тижня, як частина комбінованого режиму хіміотерапії з використанням кількох препаратів. (2.3)
- Метастатичний несеміноматозний рак яєчка: рекомендована доза становить 1000 мкг/м² внутрішньовенно кожні 3 тижні як частина багатокомпонентної хіміотерапії на основі цисплатину. (2.4)
- Гестаційна трофобластична неоплазія:
 - Неметастатичне та метастатичне захворювання низького ризику: рекомендована доза становить 12 мкг/кг внутрішньовенно щодня протягом 5 днів як монотерапія. (2.5)
 - Високий ризик метастатичного захворювання: рекомендована доза становить 500 мкг внутрішньовенно у 1-й та 2-й дні кожні 2 тижні протягом максимум 8 тижнів у рамках комбінованої хіміотерапії з кількома препаратами. (2.5)
- Регіональна перфузія при локально рецидивуючих та локорегіональних солідних злоякісних новоутвореннях:



27 SEP 2025

- Нижні кінцівки або таз: рекомендована доза становить 50 мг/кг одноразово з мелфаланом.(2.6)
- Верхня кінцівка: рекомендована доза становить 35 мг/кг одноразово з мелфаланом.(2.6)

-----ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА СИЛА ДІЇ-----

Порошок для розчину для ін'єкцій: 500 мг у вигляді ліофілізованого порошку у однодозовому флаконі. (3)

-----ПРОТИПОКАЗАННЯ-----

Жодного. (4)

-----ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ-----

- Вторинні злоякісні новоутворення або лейкемія: Підвищений ризик розвитку вторинних злоякісних новоутворень після лікування. (5.1)
- Венооклюзивна хвороба: Може спричинити тяжку або смертельну венооклюзивну хворобу. Слідкуйте за підвищенням рівня АСТ, АЛТ, загального білірубіну, гепатомегалії, збільшенням ваги або асцити. Розгляньте можливість відкладення наступної дози. (5.2)
- Екстравазація: негайно перервіть ін'єкцію або інфузію та прикладіть лід. (2.7, 5.3)
- Мієлосупресія: Контролюйте кількість клітин крові перед кожним циклом. Відкладіть наступну дозу, якщо тяжка мієлосупресія не покращилася. (5.4)
- Імунізація: Вакцинація живими вірусними вакцинами не рекомендується до або під час лікування. (5.5)
- Тяжкі мукошкірні реакції: припинити лікування (5.6)
- Ниркова токсичність: часто контролюйте рівень креатиніну та електролітів. (5.7)
- Гепатотоксичність: Контролюйте рівень трансаміназ, лужної фосфатази та білірубіну до та під час лікування. (5.8)
- Потенціювання радіаційної токсичності та радіаційного нагадування: Зменште дозу на 50% під час супутнього опромінення. Будьте обережні при застосуванні протягом двох місяців після опромінення.(5.9)
- Ембріо-фетальна токсичність: Може спричинити шкоду плоду. Повідомте пацієнтів про потенційний ризик для плода та про необхідність використання ефективної контрацепції. (5.10, 8.1, 8.3)
-

-----ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ-----

Поширеними побічними реакціями є: інфекція, алопеція, висип, дисфагія, втома, лихоманка, нудота, блювання, анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, мукозит та гепатотоксичність.(6)

Щоб повідомити про ПІДОЗРІЛІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ, зверніться до Хісун Фармасьютікалс США, Інк. за номером 1-855-554-4786 або до FDA за номером 1-800-FDA-1088.www.fda.gov/medwatch.

-----ВИКОРИСТАННЯ ДЛЯ ПЕВНИХ ГРУП НАСЕЛЕННЯ-----

- Лактація: Не рекомендується годувати грудьми. (8.2)

Див. 17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Переглянуто: 11/2018



ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ПРИЗНАЧЕННЯ: ЗМІСТ*

1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

- 1.1 Пухлина Вільмса
- 1.2 Рабдоміосаркома
- 1.3 Саркома Юінга
- 1.4 Метастатичний несеміноматозний рак яєчка
- 1.5 Гестаційна трофобластична неоплазія
- 1.6 Регіональна перфузія при локально рецидивуючих та локорегіональних солідних злоякісних новоутвореннях

2 ДОЗУВАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

- 2.1 Рекомендоване дозування при пухлині Вільмса
- 2.2 Рекомендоване дозування при рабдоміосаркомі
- 2.3 Рекомендоване дозування при саркомі Юінга
- 2.4 Рекомендоване дозування для метастатичного несеміноматозного раку яєчок
- 2.5 Рекомендоване дозування при гестаційній трофобластичній неоплазії
- 2.6 Рекомендоване дозування для регіональної перфузії при локально рецидивуючих та локорегіональних солідних злоякісних новоутвореннях
- 2.7 Підготовка та введення

3 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА СИЛА ПРЕПАРАТУ

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

5 ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАСТЕРЕЖЕННЯ

- 5.1 Вторинна злоякісна пухлина або лейкемія
- 5.2 Венооклюзивна хвороба
- 5.3 Екстравазація
- 5.4 Міелосупресія
- 5.5 Імунізація
- 5.6 Тяжкі шкірно-слизові реакції
- 5.7 Ниркова токсичність
- 5.8 Гепатотоксичність
- 5.9 Потенціювання радіаційної токсичності та радіаційного відкликання
- 5.10 Ембріо-фетальна токсичність

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

8 ВИКОРИСТАННЯ У СПЕЦИФІЧНИХ ГРУПАХ ПОПУЛЯЦІЙ

- 8.1 Вагітність
- 8.2 Лактація
- 8.3 Жінки та чоловіки репродуктивного потенціалу
- 8.4 Педіатричне застосування
- 8.5 Геріатричне використання

11 ОПИС

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

- 12.1 Механізм дії
- 12.2 Фармакодинаміка
- 12.3 Фармакокінетика

13 НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

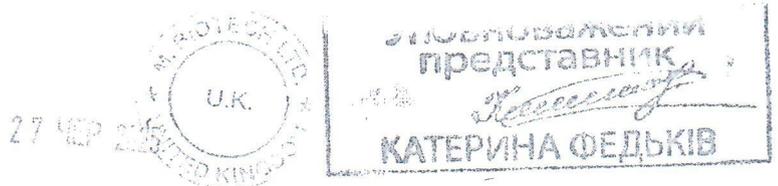
- 13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності

15 ПОСИЛАННЯ

16 СПОСІБ ПОСТАЧАННЯ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ПОВОДЖЕННЯ

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

* Розділи або підрозділи, пропущені з повної інформації про призначення препарату, не перелічені.



ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКІВ

1 ПОКАЗАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

1.1 Пухлина Вільмса

Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій показаний для лікування пухлини Вільмса у дорослих та дітей у рамках багатофазного комбінованого режиму хіміотерапії.

1.2 Рабдоміосаркома

Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій показаний для лікування дорослих та дітей з рабдоміосаркомою як частина багатофазного комбінованого режиму хіміотерапії.

1.3 Саркома Юінга

Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій показаний для лікування саркоми Юінга у дорослих та дітей у складі багатофазного комбінованого режиму хіміотерапії.

1.4 Метастатичний несеміноматозний рак яєчка

Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій показаний для лікування дорослих та дітей з метастатичним несеміноматозним раком яєчок у складі багатофазного комбінованого режиму хіміотерапії.

1.5 Гестаційний Трофобластна неоплазія

Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій показаний для лікування пацієток з гестаційною трофобластичною неоплазією після менструації як монотерапія або як частина комбінованого режиму хіміотерапії.

1.6 Регіональна перфузія при локально рецидивуючих та локорегіональних солідних злоякісних новоутвореннях

Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій показаний для лікування дорослих пацієнтів з місцево-рецидивуючими або локорегіонарними солідними злоякісними новоутвореннями як компонент паліативної або допоміжної регіональної перфузії.

2 ДОЗУВАННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

2.1 Рекомендоване дозування при пухлині Вільмса

Рекомендована доза лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій у рамках комбінованої хіміотерапії з кількома препаратами становить 45 мкг/кг внутрішньовенно один раз кожні 3–6 тижнів протягом максимум 26 тижнів.

2.2 Рекомендоване дозування при Рабдоміосаркомі

Рекомендована доза лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій у рамках комбінованого хіміотерапевтичного режиму з кількома препаратами становить 15 мкг/кг внутрішньовенно один раз на день протягом 5 днів кожні 3–9 тижнів, термін дії до 112 тижнів.

2.3 Рекомендоване дозування при саркомі Юінга

Рекомендована доза лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій у рамках комбінованого хіміотерапевтичного режиму з кількома препаратами становить 1250 мкг/м² внутрішньовенно один раз на 3 тижні протягом 51 тижня.

2.4 Рекомендоване дозування для метастатичного несеміноматозного раку яєчок

Рекомендована доза лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій у рамках комбінованого режиму хіміотерапії на основі цисплатину становить 1000 мкг/м² внутрішньовенно один раз на 3 тижні протягом 12 тижнів.

2.5 Рекомендоване дозування при гестаційній трофобластичній неоплазії

Рекомендована доза лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій при неметастатичному та низькоризиковому метастатичному захворюванні становить 12 мкг/кг внутрішньовенно щодня протягом п'яти днів як монотерапія.

Рекомендована доза дактиноміцину для ін'єкцій у складі комбінованої хіміотерапії з кількома препаратами для лікування метастатичного захворювання високого ризику становить 500 мкг внутрішньовенно у 1-й та 2-й дні кожні 2 тижні протягом максимум 8 тижнів.

2.6 Рекомендоване дозування для регіональної перфузії при локально рецидивуючих та локорегіональних солідних злоякісних новоутвореннях



27 ЧЕР 2015

Рекомендована доза лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій у комбінації з мелфаланом становить 50 мкг/кг одноразово для нижніх кінцівок або тазу.

Рекомендована доза лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій у комбінації з мелфаланом становить 35 мкг/кг одноразово для верхньої кінцівки.

Розрахуйте дозу для пацієнтів з ожирінням або набряками на основі ідеальної маси тіла.

2.7 Підготовка та введення

- Лікарський засіб Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій є цитотоксичним препаратом. Дотримуйтесь відповідних спеціальних процедур поводження та утилізації.¹
- Візуально перевірте флакони на наявність твердих частинок та зміни кольору, якщо це дозволяють розчин та контейнер.

Підготовка

- Розведіть кожен флакон, додавши 1,1 мл стерильної води для ін'єкцій без консервантів, дотримуючись асептичних методів.
- Відновлений продукт має бути прозорим розчином золотистого кольору з концентрацією 500 мкг/мл.
- Далі розведіть відновлений продукт 5% розчином декстрази для ін'єкцій або 0,9% розчином хлориду натрію для ін'єкцій, щоб отримати концентрацію понад 10 мкг/мл.
- Зберігати при кімнатній температурі не більше 4 годин від моменту приготування до завершення ін'єкції або інфузії. Викинути через 4 години.
- Лікарський засіб Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій не містить консервантів. Викиньте будь-які невикористані порції.

Введення:

- Вводити розведений відновлений препарат внутрішньовенно протягом 10-15 хвилин.
- Не використовуйте вбудовані фільтри з мембраною з целюлозного ефіру.

Ведення екстравазації:

- Припиніть застосування лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій у разі відчуття печіння або поколювання або інших ознак, що вказують на перивенозне введення. інфільтрація або екстравазація.
- Лікування підтвердженої або підозрюваної екстравазації здійснюється наступним чином:
 - негайно припиніть ін'єкцію або інфузію та відновіть її в іншу вену.
 - Періодичне прикладання льоду до місця ураження на 15 хвилин 4 рази на день протягом 3 днів [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.3)*].

3 ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ТА СИЛА ПРЕПАРАТУ

Порошок для розчину для ін'єкцій: 500 мкг у вигляді стерильного, аморфного ліофілізованого порошку жовтого або оранжевого кольору у флаконі для одноразового застосування.

4 ПРОТИПОКАЗАННЯ

Жодного.

5 ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЗАПОБІЖНІ ЗАХОДИ

5.1 Вторинна злоякісна пухлина або лейкемія

Ризик розвитку вторинних злоякісних новоутворень, включаючи лейкемію, зростає після лікування дактиноміцином для ін'єкцій.

5.2 Венооклюзивна хвороба

При застосуванні лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій може виникнути тяжке та смертельне венооклюзивне захворювання печінки (ВЗП). Фактори ризику розвитку ВЗП включають вік до 4 років або супутню променеви терапію. Після лікування дактиноміцином для ін'єкцій слід часто контролювати наявність ознак та симптомів ВЗП; до них належать підвищення рівня АСТ, АЛТ, загального білірубіну, гепатомегалія, збільшення ваги або асцит. Якщо у пацієнтів розвивається ВЗП, слід розглянути можливість відкладення наступної дози дактиноміцину для ін'єкцій. Відновити, зменшити дозу або остаточно припинити лікування залежно від тяжкості реакції та захворювання, яке лікується.

5.3 Екстравазація

Official stamps and signature of the representative. The stamps include a circular one from 'U.K.' and a rectangular one from 'ЛІКАРСЬКА КОМПАНІЯ' (Pharmaceutical Company). The signature is 'Катерина Федьків' (Kateryna Fedykyv) and the name 'КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ' is printed below it.

Екстравазація лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій може призвести до серйозного місцевого пошкодження тканин, що проявляється у вигляді пухирів, виразок та постійного болю, що вимагає широкого хірургічного видалення з подальшою розщепленою шкірною пластикою. Якщо виникнуть будь-які ознаки або симптоми екстравазації, негайно припиніть ін'єкцію або інфузію. Прикладайте лід до місця введення періодично на 15 хвилин, 4 рази на день протягом 3 днів [див. Дозування та застосування (2.7)] Уважно спостерігайте та за необхідності проконсультуйтеся з пластичною хірургією, залежно від тяжкості реакції.

5.4 Мієлосупресія

При застосуванні лікарського засобу може виникнути тяжка та смертельна мієлосупресія, яка може включати нейтропенію, тромбоцитопенію та анемію. Найнижча кількість нейтрофілів зазвичай досягається через 14-21 день після введення. Перед кожним циклом лікування необхідно провести загальний аналіз крові. Відкласти наступну дозу лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій, якщо тяжка мієлосупресія не покращилася. Розгляньте можливість зниження дози для пацієнтів з тривалою мієлосупресією залежно від тяжкості реакції та захворювання, яке лікується.

5.5 Імунізація

Безпека застосування живих вірусних вакцин після введення лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій не вивчалася, і вакцинація живими вірусними вакцинами не рекомендується до або під час лікування.

5.6 Тяжкі шкірно-слизові реакції

При застосуванні лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій можуть виникати тяжкі реакції з боку слизових оболонок, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН). Пацієнтам, у яких виникла тяжка реакція з боку слизових оболонок, слід остаточно припинити застосування дактиноміцину для ін'єкцій.

5.7 Ниркова токсичність

При застосуванні лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій можуть виникати порушення функції нирок. Під час терапії препаратом слід часто контролювати рівень креатиніну та електролітів.

5.8 Гепатотоксичність

Гепатотоксичність може виникнути при застосуванні препаратом. Слід контролювати рівень АСТ, АЛТ, лужної фосфатази та білірубину до та під час терапії лікарським засобом Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій.

5.9 Потенціювання радіаційної токсичності та радіаційного відкликання

Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій може посилювати шлунково-кишкову токсичність, мієлосупресію або еритему та везикуляцію шкіри чи слизової оболонки щокли та глотки. Зменште дозу дактиноміцину для ін'єкцій на 50% під час супутнього опромінення.

У пацієнтів, які отримують лікарський засіб Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій після попередньої променевої терапії, може виникнути радіаційний дзвінок, що впливає на раніше оброблені поля випромінювання. Хоча ризик може виникати при впливі віддаленого опромінення, ризик видається найвищим, коли препарат вводиться протягом двох місяців після попереднього опромінення.

5.10 Ембріо-фетальна токсичність

Виходячи з результатів досліджень на тваринах та механізму його дії, Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій може спричинити шкоду плоду при введенні вагітній жінці. У дослідженнях репродуктивної функції тварин введення дактиноміцину вагітним тваринам у період органогенезу мало тератогенний ефект, що призводило до вад розвитку у дозах, нижчих за рекомендовану дозу для людини.

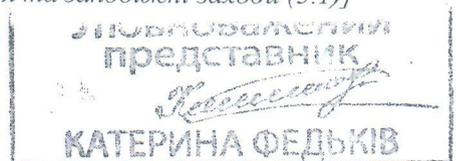
Повідомте вагітних жінок про потенційний ризик для плода. Порадьте жінкам репродуктивного віку використовувати ефективну контрацепцію під час лікування лікарським засобом Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій та протягом щонайменше 6 місяців після останньої дози. Порадьте чоловікам, чії партнерки репродуктивного віку мають партнерку, використовувати ефективну контрацепцію під час лікування дактиноміцином для ін'єкцій та протягом 3 місяців після останньої дози [див. Використання у певних групах населення (8.1), 8.3)].

6 ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Наступні серйозні побічні реакції описані в інших частинах інструкції:

- Вторинні злоякісні новоутворення та лейкемія [див. Попередження та запобіжні заходи (5.1)]

27 SEP 2023



- Венооклюзивна Хвороба [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.2)*]
- Екстравазація [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.3)*]
- Мієлосупресія [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.4)*]
- Імунізація [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.5)*]
- Тяжкі шкірно-слизові реакції [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.6)*]
- Ниркова токсичність [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.7)*]
- Гепатотоксичність [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.8)*]
- Потенціювання радіаційної токсичності та радіаційного відкликання [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.9)*]

Поширеними побічними реакціями є: інфекція, алопеція, висип, дисфагія, втома, лихоманка, нудота, блювання, анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія, мукозит та гепатотоксичність.

Наступні побічні реакції були виявлені в клінічних дослідженнях або післямаркетингових звітах. Оскільки деякі з цих реакцій були зареєстровані добровільно з популяції невизначеного розміру, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із впливом препарату.

Інфекції: інфекції, включаючи сепсис з летальним наслідком

Гематологічні: анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, ретикулоцитопенія, нейтропенія, фебрильна нейтропенія, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові

Імунна система: гіперчутливість

Метаболізм та харчування: анорексія, гіпокальціємія, синдром лізису пухлини

Нервова система: периферична нейропатія

Офтальмологічні: оптична нейропатія

Судинні: тромбоз, крововилив

Дихальна, грудна та медіастинальна: пневмонія, пневмоторакс

Шлунково-кишковий тракт: нудота, блювання, біль у животі, діарея, запор, виразки шлунково-кишкового тракту, хейліт, дисфагія, езофагіт, виразковий стоматит, асцит, проктит, мукозит

Гепатобіліарна система: порушення функцій печінки, гепатомегалія, гепатит, печінкова недостатність з повідомленнями про смерть, венооклюзивна хвороба печінки

Дерматологічні: алопеція, висип, дерматит, акне, багатоформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, нагадування про променево інфекцію, токсичний епідермальний некроліз

М'язова та сполучна тканина: міалгія, затримка росту

Ниркова та сечовивідна система: порушення функції нирок, ниркова недостатність

Загальне: втома, лихоманка, нездужання

8 ВИКОРИСТАННЯ У СПЕЦИФІЧНИХ ГРУПАХ ПОПУЛЯЦІЙ

8.1 Вагітність

Зведення ризиків

Виходячи з результатів досліджень на тваринах та механізму його дії, дактиноміцин для ін'єкцій може спричинити шкоду плоду при введенні вагітній жінці [див. *Клінічна фармакологія (12.1)*]. У дослідженнях репродуктивної функції тварин введення дактиноміцину вагітним тваринам у період органогенезу мало тератогенний ефект, що призводило до вад розвитку при дозах, нижчих за рекомендовану дозу для людини (див. Дані). Повідомте вагітних жінок про потенційний ризик для плода [див. *Використовувати в Спеціальні*



групи населення (8.3)].

У загальній популяції США оцінюється фоновий ризик серйозних вроджених вад та викиднів при клінічно підтверджених вагітностях від 2% до 4% та від 15% до 20% відповідно.

Дані

Дані про тварин

Дактиноміцин мав тератогенний вплив на тварин. Введення дактиноміцину вагітним щурам, кроликам та хом'якам у період органогенезу збільшувало частоту вад розвитку плода та спричиняло ембріотоксичність у дозах (на основі площі поверхні тіла), що в 0,2 рази перевищували клінічну дозу 1250 мкг/м².

8.2 Лактація

Зведення ризиків

Немає даних про наявність дактиноміцину або його метаболітів у грудному молоці або їх вплив на немовля, яке знаходиться на грудному вигодовуванні, або на вироблення молока. Через потенційну можливість серйозних побічних реакцій у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, від лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій, рекомендується жінкам не годувати грудьми під час лікування лікарським засобом Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій та, виходячи з обмежених опублікованих даних щодо періоду напіввиведення дактиноміцину, протягом 14 днів після останньої дози.

8.3 Жінки та чоловіки репродуктивного потенціалу

Тестування на вагітність

Перед початком ін'єкцій дактиноміцину перевірте стан вагітності у жінок репродуктивного віку [див. *Використовувати в Питома популяція (8.1)*].

Контрацепція

Лікарський засіб Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій може спричинити шкоду плоду при введенні вагітній жінці [див. *Використання у певних групах населення (8.1)*].

Жінки

Порадити жінкам репродуктивного віку використовувати ефективну контрацепцію під час лікування лікарським засобом та протягом щонайменше 6 місяців після останньої дози.

Чоловіки

Через потенційну генотоксичність, чоловікам, які мають партнерок репродуктивного віку, слід порадити використовувати ефективну контрацепцію під час лікування лікарським засобом Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій та протягом 3 місяців після останньої дози [див. *Неклінічний Токсикологія (13.1)*].

8.4 Педіатричне застосування

Безпека та ефективність дактиноміцину були встановлені у дітей з пухлиною Вільмса, Рабдоміосаркомою, саркомою Юінга та метастатичним несеміноматозним раком яєчка.

Безпека та ефективність дактиноміцину були встановлені у педіатричних пацієнток з гестаційною трофобластичною неоплазією після менархії.

Безпека та ефективність лікарського засобу не встановлені для дітей, яким проводиться регіональна перфузія з приводу місцево-рецидивуючих або локорегіональних солідних злоякісних новоутворень.

8.5 Геріатричне використання

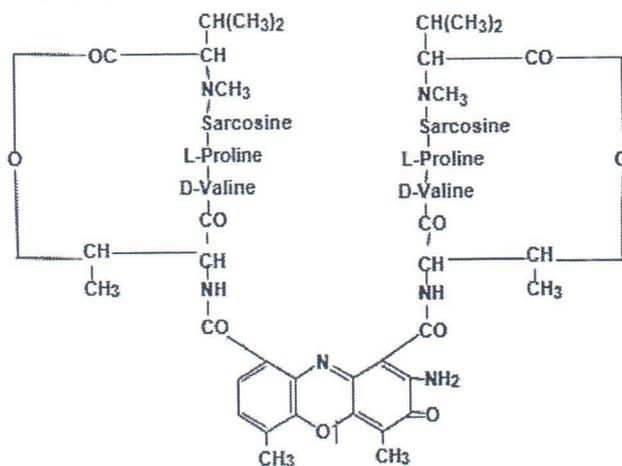
Клінічні дослідження лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій не включали достатню кількість пацієнтів віком 65 років і старше, щоб визначити, чи реагують вони інакше, ніж молодші пацієнти.

11 ОПИС

Дактиноміцин – це актиноміцин. Дактиноміцин продукується *Streptomyces parvullus*. Хімічна назва – 8-аміно-N-(2-аміно-4,6-диметил-3-оксо-феноксазин-1-іл)карбоніл-N'-[8-аміно-4,6-диметил-7-оксо-9-[[3,6,10-



триметил-7,14-біс(1-метилетил)-2,5,8,12,15-пентаоксо-9-окса-3,6,13,16-тетразабіцикло[14.3.0]нонадец-11-іл]карбамоїл]феноксазин-1-іл]карбоніл-4,6-диметил-7-оксо-N,N'-біс[3,6,10-триметил-7,14-біс(1-метилетил)-2,5,8,12,15-пентаоксо-9-окса-3,6,13,16-тетразабіцикло[14.3.0]нонадец-11-іл]-1,9-біс[[3,6,10-триметил-7,14-біс(1-метилетил)-2,5,8,12,15-пентаоксо-9-окса-3,6,13,16-тетразабіцикло[14.3.0]нонадек-11-іл]карбамоїл]феноксазин-1,9-дикарбоксамід. Молекулярна формула C₆₂H₈₆N₁₂O₁₆, молекулярна маса 1255,42 дальтонів. Структурна формула дактиноміцину наведена нижче:



Лікарський засіб Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій USP для внутрішньовенного застосування являє собою стерильний, аморфний ліофілізований порошок жовтого або оранжевого кольору у флаконі для одноразового застосування. Кожен флакон містить 500 мкг дактиноміцину та 20 мг манітолу.

12 КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

12.1 Механізм дії

Лікарський засіб Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій – це цитотоксичний актиноміцин, який зв'язується з ДНК та пригнічує синтез РНК. Цитотоксична активність дактиноміцину була продемонстрована на тваринних моделях різних видів раку людини.

12.2 Фармакодинаміка

Зв'язок між експозицією та реакцією на дактиноміцин, а також часовий хід фармакодинамічної реакції невідомі.

12.3 Фармакокінетика

Розподіл та екскрецію радіоактивно міченого дактиноміцину (3H актиноміцин D) оцінювали у трьох дорослих пацієнтів зі злоякісною меланою.

Розповсюдження

3H актиноміцин D концентрується в ядерних клітинах і не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Ліквідація

Екскреція

Після введення радіоактивно міченого дактиноміцину приблизно 30% було виявлено в сечі та калі протягом одного тижня.

Окремі групи населення

Педіатричні пацієнти

Опубліковані дослідження та популяційні аналізи пацієнтів віком ≥ 21 років з онкологічними захворюваннями повідомляють про тенденцію до збільшення системного кліренсу дактиноміцину зі збільшенням маси тіла.

Дослідження взаємодії ліків

Опубліковані дослідження *in vitro* повідомляють, що дактиноміцин може бути субстратом транспортних систем P-глікопротеїну та OATP1B3.

13 НЕКЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, порушення фертильності



Дактиноміцин є канцерогеном для тварин. Локальні саркоми утворювалися у мишей та шурів після багаторазових підшкірних або внутрішньочеревних ін'єкцій. Мезенхімальні пухлини виникали у самців шурів, яким вводили внутрішньочеревні ін'єкції 50 мкг/кг від 2 до 5 разів на тиждень протягом 18 тижнів у дозах (на основі площі поверхні тіла), що в 0,5 раза перевищували клінічну дозу 1250 мкг/м².

Дактиноміцин був мутагенним у кількох тестових системах in vitro та in vivo, включаючи фібробласти та лейкоцити людини, а також клітини HeLa. Пошкодження ДНК та цитогенетичні ефекти були продемонстровані у мишей та шурів.

15 ПОСИЛАННЯ

1. «Небезпечні препарати OSHA». OSHA.<http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 ПОСТАЧАННЯ/ЗБЕРІГАННЯ ТА ОБРОБКА

Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій USP для внутрішньовенного застосування постачається у вигляді стерильного, аморфного ліофілізованого порошку жовтого або оранжевого кольору у флаконі для одноразового застосування. Кожен флакон лікарського засобу Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій USP (NDC 42658-008-01) містить 0,5 мг дактиноміцину та 20 мг манітолу.

Зберігати при температурі від 20 °C до 25 °C (від 68 °F до 77 °F); допустимий температурний режим від 15 °C до 30 °C (від 59 °F до 86 °F) [див. USP «Контрольована кімнатна температура»].

Зберігати Дактиноміцин ,порошок для розчину для ін'єкцій USP у захищеному від світла та вологи місці.

Зберігати відновлений Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій USP при кімнатній температурі не більше 4 годин від моменту відновлення до завершення введення [див. *Дозування та застосування (2.7)*]. Дактиноміцин ,порошок для розчину для ін'єкцій USP є цитотоксичним препаратом. Дотримуйтесь відповідних спеціальних процедур поводження та утилізації.1

17 ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Вторинна злоякісна пухлина або лейкемія

Попередьте пацієнтів про підвищений ризик вторинних злоякісних новоутворень [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.1)*].

Венооклюзивна хвороба

Повідомте пацієнтів про симптоми водно-опухолевих захворювань (ВОО) та про необхідність звернення за медичною допомогою, якщо у них виникне жовтяниця, здуття живота або біль у правому верхньому квадранті [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.2)*].

Мієлосупресія

Порадити пацієнтам звертатися до свого лікаря у разі виникнення будь-яких ознак або симптомів мієлосупресії чи інфекції [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.4)*].

Тяжкі мукошкірні реакції

Попередьте пацієнтів про ризик серйозних шкірно-слизових реакцій та про необхідність звернення до лікаря у разі появи нових уражень шкіри, виразок у роті або уражень ротоглотки [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.5)*].

Ниркова токсичність або гепатотоксичність

Повідомте пацієнтів про необхідність періодичного лабораторного дослідження для моніторингу ниркової токсичності та гепатотоксичності [див. *Попередження та Запобіжні заходи (5.7), (5.8)*].

Потенціювання радіаційної токсичності та радіаційного відкликання

Попередьте пацієнтів про ризик посилення радіаційно-індукованої шлунково-кишкової, мієлосупресійної та шкірної токсичності [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.9)*].

Ембріо-фетальна токсичність

Повідомте жінок репродуктивного віку про потенційний ризик для плода. Порадите жінкам повідомити свого лікаря про підозру на вагітність [див. *Попередження та запобіжні заходи (5.10), Використання у певних групах населення (8.1)*].

Порадити жінкам репродуктивного віку використовувати ефективну контрацепцію під час лікування дактиноміцином для ін'єкцій та протягом 6 місяців після останньої дози [див. *Використання у певних групах населення (8.3)*].

27 чер 2025



Порадити пацієнтам чоловічої статі, які мають партнерок репродуктивного віку, використовувати ефективну контрацепцію під час лікування дактиноміцином для ін'єкцій та протягом 3 місяців після останньої дози [див. *Використання у певних групах населення (8.3)*].

Лактація

Порадити жінкам не годувати грудьми під час лікування лікарським засобом Дактиноміцин, порошок для розчину для ін'єкцій USP та протягом 14 днів після останньої дози [див. *Використання у певних групах населення (8.2)*].

Розповсюджується:

Хісун Фармасьютикалс США, Інк.

Бріджвотер, Нью-Джерсі 08807 США

Вироблено в Китаї

Переглянуто: 11/2018



HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use DACTINOMYCIN FOR INJECTION safely and effectively. See full prescribing information for DACTINOMYCIN FOR INJECTION.

DACTINOMYCIN for injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 1964

RECENT MAJOR CHANGES

- | | |
|---|--------|
| • Dosage and Administration, Recommended Dosage for Wilms Tumor (2.1) | 8/2018 |
| • Dosage and Administration, Recommended Dosage for Ewing Sarcoma (2.3) | 8/2018 |

INDICATIONS AND USAGE

Dactinomycin for injection is an actinomycin indicated for the treatment of:

- adult and pediatric patients with Wilms tumor, as part of a multi-phase, combination chemotherapy regimen. (1.1)
- adult and pediatric patients with rhabdomyosarcoma, as part of a multi-phase, combination chemotherapy regimen. (1.2)
- adult and pediatric patients with Ewing sarcoma, as part of a multi-phase, combination chemotherapy regimen. (1.3)
- adult and pediatric patients with metastatic, nonseminomatous testicular cancer, as part of a multi-phase, combination chemotherapy regimen. (1.4)
- post-menarchal patients with gestational trophoblastic neoplasia, as a single agent or as part of a combination chemotherapy regimen. (1.5)
- adult patients with locally recurrent or locoregional solid malignancies, as a component of palliative or adjunctive regional perfusion. (1.6)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Wilms Tumor: The recommended dose is 45 mcg/kg intravenously once every 3 to 6 weeks for up to 26 weeks, as part of a multi-agent combination chemotherapy regimen. (2.1)
 - Rhabdomyosarcoma: The recommended dose is 15 mcg/kg intravenously once daily for 5 days every 3 to 9 weeks for up to 112 weeks, as part of a multi-agent combination chemotherapy regimen. (2.2)
 - Ewing Sarcoma: The recommended dose is 1250 mcg/m² intravenously once every 3 weeks for 51 weeks, as part of a multi-agent combination chemotherapy regimen. (2.3)
 - Metastatic Nonseminomatous Testicular Cancer: The recommended dose is 1000 mcg/m² intravenously every 3 weeks, as part of cisplatin-based, multi-drug chemotherapy regimen. (2.4)
 - Gestational Trophoblastic Neoplasia:
 - Non-metastatic and Low-risk Metastatic Disease: The recommended dose is 12 mcg/kg intravenously daily for 5 days, as a single agent. (2.5)
 - High-risk Metastatic Disease: The recommended dose is 500 mcg intravenously on Days 1 and 2 every 2 weeks for up to 8 weeks, as part of a multi-agent combination chemotherapy regimen. (2.5)
- Regional Perfusion in Locally Recurrent and Locoregional Solid Malignancies:

- Lower Extremity or Pelvis: The recommended dose is 50 mcg/kg once with melphalan. (2.6)
- Upper Extremity: The recommended dose is 35 mcg/kg once with melphalan. (2.6)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 500 mcg as a lyophilized powder in a single-dose vial. (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Secondary Malignancy or Leukemia: Increased risk of secondary malignancies following treatment. (5.1)
- Veno-occlusive Disease: Can cause severe or fatal VOD. Monitor for elevations in AST, ALT, total bilirubin, hepatomegaly, weight gain, or ascites. Consider delaying next dose. (5.2)
- Extravasation: Immediately interrupt the injection or infusion and apply ice. (2.7, 5.3)
- Myelosuppression: Monitor blood cell counts before each cycle. Delay next dose if severe myelosuppression has not improved. (5.4)
- Immunizations: Vaccination with live viral vaccines is not recommended before or during treatment. (5.5)
- Severe Mucocutaneous Reactions: Discontinue treatment (5.6)
- Renal Toxicity: Monitor creatinine and electrolytes frequently. (5.7)
- Hepatotoxicity: Monitor transaminases, alkaline phosphatase and bilirubin prior to and during treatment. (5.8)
- Potentiation of Radiation Toxicity and Radiation Recall: Reduce dose by 50% during concomitant radiation. Use caution when administering within two months of radiation. (5.9)
- Embryo-fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Advise patients of the potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.10, 8.1, 8.3)

ADVERSE REACTIONS

Common adverse reactions are: infection, alopecia, rash, dysphagia, fatigue, fever, nausea, vomiting, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, mucositis, and hepatotoxicity (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Hisun Pharmaceuticals USA, Inc., at 1-855-554-4786 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 11/2018



FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Wilms Tumor
- 1.2 Rhabdomyosarcoma
- 1.3 Ewing Sarcoma
- 1.4 Metastatic Nonseminomatous Testicular Cancer
- 1.5 Gestational Trophoblastic Neoplasia
- 1.6 Regional Perfusion in Locally Recurrent and Locoregional Solid Malignancies

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Recommended Dosage for Wilms Tumor
- 2.2 Recommended Dosage for Rhabdomyosarcoma
- 2.3 Recommended Dosage for Ewing Sarcoma
- 2.4 Recommended Dosage for Metastatic Nonseminomatous Testicular Cancer
- 2.5 Recommended Dosage for Gestational Trophoblastic Neoplasia
- 2.6 Recommended Dosage for Regional Perfusion in Locally Recurrent and Locoregional Solid Malignancies
- 2.7 Preparation and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Secondary Malignancy or Leukemia
- 5.2 Venous-occlusive Disease
- 5.3 Extravasation
- 5.4 Myelosuppression
- 5.5 Immunizations

- 5.6 Severe Mucocutaneous Reactions
- 5.7 Renal Toxicity
- 5.8 Hepatotoxicity
- 5.9 Potentiation of Radiation Toxicity and Radiation Recall
- 5.10 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

U.K.

ПРОДАВЕЦЬ ЛІКАРСТВ

ПРЕДСТАВНИК

КАТЕРИНА ФЕДЬКІВ

27 SEP 2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Wilms Tumor

Dactinomycin for injection is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with Wilms tumor, as part of a multi-phase, combination chemotherapy regimen.

1.2 Rhabdomyosarcoma

Dactinomycin for injection is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with rhabdomyosarcoma, as part of a multi-phase, combination chemotherapy regimen.

1.3 Ewing Sarcoma

Dactinomycin for injection is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with Ewing sarcoma, as part of a multi-phase, combination chemotherapy regimen.

1.4 Metastatic Nonseminomatous Testicular Cancer

Dactinomycin for injection is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with metastatic, nonseminomatous testicular cancer, as part of a multi-phase, combination chemotherapy regimen.

1.5 Gestational Trophoblastic Neoplasia

Dactinomycin for injection is indicated for the treatment of post-menarchal patients with gestational trophoblastic neoplasia, as a single agent or as part of a combination chemotherapy regimen.

1.6 Regional Perfusion in Locally Recurrent and Locoregional Solid Malignancies

Dactinomycin for injection is indicated for the treatment of adult patients with locally recurrent or locoregional solid malignancies, as a component of palliative or adjunctive regional perfusion.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage for Wilms Tumor

The recommended dose of dactinomycin for injection, as part of a multi-agent combination chemotherapy regimen, is 45 mcg/kg intravenously once every 3 to 6 weeks for up to 26 weeks.

2.2 Recommended Dosage for Rhabdomyosarcoma

The recommended dose of dactinomycin for injection, as part of a multi-agent combination chemotherapy regimen, is 15 mcg/kg intravenously once daily for 5 days every 3 to 9 weeks for up to 112 weeks.

2.3 Recommended Dosage for Ewing Sarcoma

The recommended dose of dactinomycin for injection, as part of a multi-agent combination chemotherapy regimen, is 1250 mcg/m² intravenously once every 3 weeks for 51 weeks.

2.4 Recommended Dosage for Metastatic Nonseminomatous Testicular Cancer

The recommended dose of dactinomycin for injection, as part of a cisplatin-based, multi-agent combination chemotherapy regimen, is 1000 mcg/m² intravenously once every 3 weeks for 12 weeks.

2.5 Recommended Dosage for Gestational Trophoblastic Neoplasia

The recommended dose of dactinomycin for injection for nonmetastatic and low-risk metastatic disease is 12 mcg/kg intravenously daily for five days as a single agent.

The recommended dose of dactinomycin for injection, as part of a multi-agent combination chemotherapy regimen, for high-risk metastatic disease is 500 mcg intravenously on Days 1 and 2 every 2 weeks for up to 8 weeks.

2.6 Recommended Dosage for Regional Perfusion in Locally Recurrent and Locoregional Solid Malignancies

The recommended dose of dactinomycin for injection, in combination with melphalan, is 50 mcg/kg once for lower extremity or pelvis.

The recommended dose of dactinomycin for injection, in combination with melphalan, is 35 mcg/kg once for upper extremity.

Calculate the dose for obese or edematous patients based on ideal body weight.

2.7 Preparation and Administration

- Dactinomycin for injection is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.¹
- Visually inspect the vials for particulate matter and discoloration, whenever solution and container permit.

Preparation

- Reconstitute each vial by adding 1.1 mL of Sterile Water for Injection without preservative using aseptic techniques.
- The reconstituted product should be a clear, gold-colored solution at a concentration of 500 mcg/mL.
- Further dilute the reconstituted product with 5% Dextrose Injection or 0.9% Sodium Chloride Injection to yield concentrations greater than 10 mcg/mL.
- Store at room temperature for no more than 4 hours from reconstitution to completion of injection or infusion. Discard after 4 hours.
- Dactinomycin for injection does not contain a preservative. Discard any unused portions.

Administration

- Administer the diluted reconstituted product intravenously over 10 to 15 minutes.
- Do not use in-line filters with a cellulose ester membrane.

Management of Extravasation

- Discontinue dactinomycin for injection for burning or stinging sensation or other evidence indicating perivenous infiltration or extravasation.
- Manage confirmed or suspected extravasation as follows:
 - Terminate the injection or infusion immediately and restart in another vein.
 - Intermittent application of ice to the site for 15 minutes 4 times daily for 3 days [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For injection: 500 mcg as a sterile, amorphous yellow to orange, lyophilized powder in a single-dose vial.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Secondary Malignancy or Leukemia

The risk of developing secondary malignancies, including leukemia, is increased following treatment with dactinomycin for injection.

5.2 Venous-occlusive Disease

Severe and fatal hepatic venous-occlusive disease (VOD) can occur with dactinomycin for injection. Risk factors for the development of VOD include age younger than 4 years or concomitant radiotherapy. After treatment with dactinomycin for injection, monitor frequently for signs and symptoms of VOD; these include elevations in AST, ALT, total bilirubin, hepatomegaly, weight gain, or ascites. If patients develop VOD, considering delaying next dose of dactinomycin for injection. Resume, reduce dose or permanently discontinue based on severity of reaction and disease being treated.

5.3 Extravasation



Extravasation of dactinomycin for injection can result in severe local tissue injury manifesting as blistering, ulcerations and persistent pain requiring wide excision surgery followed by split-thickness skin grafting. If any signs or symptoms of extravasation occur, immediately interrupt the injection or infusion. Apply ice to the site intermittently for 15 minutes, 4 times a day for 3 days [see *Dosage and Administration (2.7)*]. Observe closely and consult plastic surgery if necessary based on severity of reaction.

5.4 Myelosuppression

Severe and fatal myelosuppression, which may include neutropenia, thrombocytopenia and anemia, can occur with dactinomycin for injection. The nadir in neutrophil counts generally occurs 14 to 21 days after administration. Obtain complete blood counts prior to each treatment cycle. Delay next dose of dactinomycin for injection if severe myelosuppression has not improved. Consider dose reduction for patients with prolonged myelosuppression based on severity of reaction and disease being treated.

5.5 Immunizations

The safety with live viral vaccines following dactinomycin for injection has not been studied and vaccination with live virus vaccines is not recommended before or during treatment.

5.6 Severe Mucocutaneous Reactions

Severe mucocutaneous reactions, such as Steven-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), can occur with dactinomycin for injection. Permanently discontinue dactinomycin for injection in patients who experience a severe mucocutaneous reaction.

5.7 Renal Toxicity

Abnormalities of renal function can occur with dactinomycin for injection. Monitor creatinine and electrolytes frequently during dactinomycin for injection therapy.

5.8 Hepatotoxicity

Hepatotoxicity can occur with dactinomycin for injection. Monitor AST, ALT, alkaline phosphatase, and bilirubin prior to and during dactinomycin for injection therapy.

5.9 Potentiation of Radiation Toxicity and Radiation Recall

Dactinomycin for injection can increase radiation-induced gastrointestinal toxicity, myelosuppression, or erythema and vesiculation of the skin or buccal and pharyngeal mucosa. Reduce the dose of dactinomycin for injection by 50% during concomitant radiation.

Radiation recall, affecting previously treated radiation fields, can occur in patients who receive dactinomycin for injection after prior radiation therapy. Although the risk can occur with distant radiation exposure, the risk appears highest when dactinomycin for injection is administered within two months of prior radiation.

5.10 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, dactinomycin for injection can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of dactinomycin to pregnant animals during the period of organogenesis was teratogenic, resulting in malformations at doses lower than the recommended human dose.

Advise pregnant women of the potential risk to the fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with dactinomycin for injection and for at least 6 months after the final dose. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with dactinomycin for injection and for 3 months after the final dose [see *Use in Specific Populations (8.1, 8.3)*].

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Secondary Malignancy and Leukemia [see *Warnings and Precautions (5.1)*]



- Venocclusive Disease [see Warnings and Precautions (5.2)]
- Extravasation [see Warnings and Precautions (5.3)]
- Myelosuppression [see Warnings and Precautions (5.4)]
- Immunizations [see Warning and Precautions (5.5)]
- Severe Mucocutaneous Reactions [see Warnings and Precautions (5.6)]
- Renal Toxicity [see Warnings and Precautions (5.7)]
- Hepatotoxicity [see Warnings and Precautions (5.8)]
- Potentiation of Radiation Toxicity and Radiation Recall [see Warnings and Precautions (5.9)]

Common adverse reactions are: infection, alopecia, rash, dysphagia, fatigue, fever, nausea, vomiting, anemia, neutropenia, thrombocytopenia, mucositis, and hepatotoxicity.

The following adverse reactions have been identified in clinical studies or postmarketing reports. Because some of these reactions were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Infections: infections including sepsis with fatal outcome

Hematologic: anemia, leukopenia, thrombocytopenia, pancytopenia, reticulocytopenia, neutropenia, febrile neutropenia, disseminated intravascular coagulation

Immune system: hypersensitivity

Metabolism and nutrition: anorexia, hypocalcemia, tumor lysis syndrome

Nervous system: peripheral neuropathy

Ocular: optic neuropathy

Vascular: thrombophlebitis, hemorrhage

Respiratory, thoracic and mediastinal: pneumonitis, pneumothorax

Gastrointestinal: nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, constipation, gastrointestinal ulceration, cheilitis, dysphagia, esophagitis, ulcerative stomatitis, ascites, proctitis, mucositis

Hepatobiliary: liver function test abnormalities, hepatomegaly, hepatitis, hepatic failure with reports of death, hepatic veno-occlusive disease

Dermatologic: alopecia, rash, dermatitis, acne, erythema multiforme, Stevens Johnson Syndrome, radiation recall, toxic epidermal necrolysis

Musculoskeletal and connective tissue: myalgia, growth retardation

Renal and urinary: renal impairment, renal failure

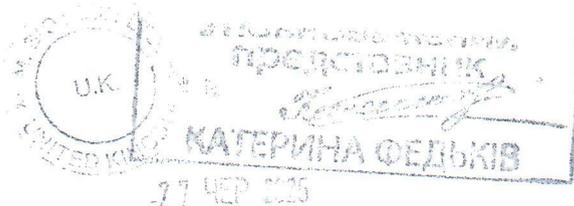
General: fatigue, fever, malaise

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, dactinomycin for injection can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Clinical Pharmacology (12.1)]. In animal reproduction studies, administration of dactinomycin to pregnant animals during the period of organogenesis was teratogenic, resulting in malformations at doses lower than the recommended human dose (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus [see Use in



Special Populations (8.3)].

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

Dactinomycin was teratogenic in animals. Administration of dactinomycin to pregnant rats, rabbits, and hamsters during the period of organogenesis, increased the incidence of fetal malformations and caused embryotoxicity at doses (based on body surface area) as low as 0.2 times the clinical dose of 1250 mcg/m².

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of dactinomycin or its metabolites in human milk or their effects on the breastfed infant or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from dactinomycin for injection, advise women not to breastfeed during treatment with dactinomycin for injection and, based on limited published data regarding the dactinomycin half-life, for 14 days after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating dactinomycin for injection [see Use in Specific Population (8.1)].

Contraception

Dactinomycin for injection can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)].

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with dactinomycin for injection and for at least 6 months after the final dose.

Males

Because of the potential for genotoxicity, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with dactinomycin for injection and for 3 months after the final dose [see Nonclinical Toxicology (13.1)].

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of dactinomycin have been established in pediatric patients with Wilms tumor, rhabdomyosarcoma, Ewing sarcoma, and metastatic nonseminomatous testicular cancer.

The safety and effectiveness of dactinomycin have been established in post-menarchal pediatric patients with gestational trophoblastic neoplasia.

The safety and effectiveness of dactinomycin for injection have not been established in pediatric patients undergoing regional perfusion for locally recurrent or locoregional solid malignancies.

8.5 Geriatric Use

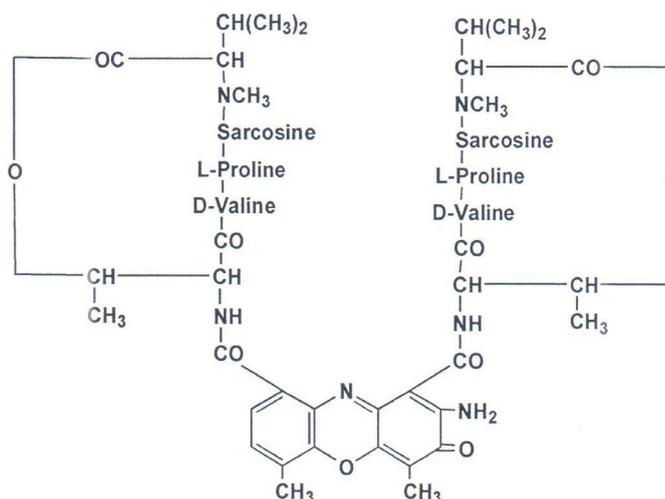
Clinical studies of dactinomycin for injection did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

11 DESCRIPTION

Dactinomycin is an actinomycin. Dactinomycin is produced by *Streptomyces parvullus*. The chemical name is 8-amino-N-(2-amino-4,6-dimethyl-3-oxo-phenoxazin-1-yl)carbonyl-N'-[8-amino-4,6-dimethyl-7-oxo-9-[[3,6,10-trimethyl-7,14-bis(1-



methylethyl)-2,5,8,12,15-pentaoxo-9-oxa-3,6,13,16-tetrazabicyclo[14.3.0]nonadec-11-yl]carbamoyl] phenoxazin-1-yl]carbonyl-4,6-dimethyl-7-oxo-N,N'-bis[3,6,10-trimethyl-7,14-bis(1-methylethyl)-2,5,8,12,15-pentaoxo-9-oxa-3,6,13,16-tetrazabicyclo[14.3.0]nonadec-11-yl]-1,9-bis[[3,6,10-trimethyl-7,14-bis(1-methylethyl)-2,5,8,12,15-pentaoxo-9-oxa-3,6,13,16-tetrazabicyclo[14.3.0] nonadec-11-yl]carbamoyl] phenoxazine-1,9-dicarboxamide. The molecular formula is $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$ and the molecular weight is 1255.42 daltons. The structural formula of dactinomycin is shown below:



Dactinomycin for Injection USP for intravenous use is a sterile, amorphous yellow to orange, lyophilized powder in a single-dose vial. Each vial contains 500 mcg of dactinomycin and 20 mg of mannitol.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Dactinomycin for injection is a cytotoxic actinomycin that binds DNA and inhibits RNA synthesis. The cytotoxic activity of dactinomycin has been demonstrated in animal models of different human cancers.

12.2 Pharmacodynamics

Dactinomycin exposure-response relationships and the time course of pharmacodynamics response are unknown.

12.3 Pharmacokinetics

The distribution and excretion of radiolabeled dactinomycin (³H actinomycin D) were assessed in three adult patients with malignant melanoma.

Distribution

³H actinomycin D is concentrated in nucleated cells and does not penetrate the blood-brain barrier.

Elimination

Excretion

Following administration of radiolabeled dactinomycin, approximately 30% was recovered in urine and feces in one week.

Specific Populations

Pediatric Patients

Published studies and population analyses in patients ≤ 21 years of age with cancer report a trend of increasing systemic dactinomycin clearance with increasing body weight.

Drug Interaction Studies

Published in vitro studies report that dactinomycin may be a substrate of the P-glycoprotein and OATP1B3 transporter systems.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility



Dactinomycin is a carcinogen in animals. Local sarcomas were produced in mice and rats after repeated subcutaneous or intraperitoneal injections. Mesenchymal tumors occurred in male rats given intraperitoneal injections of 50 mcg/kg, 2 to 5 times per week, for 18 weeks, at doses (based on body surface area) 0.5 times the clinical dose of 1250 mcg/m².

Dactinomycin was mutagenic in several in vitro and in vivo test systems including human fibroblasts and leukocytes, and HeLa cells. DNA damage and cytogenetic effects have been demonstrated in the mouse and the rat.

15 REFERENCES

1. "OSHA Hazardous Drugs." OSHA. <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Dactinomycin for Injection USP for intravenous use is supplied as a sterile, amorphous yellow to orange, lyophilized powder in a single-dose vial. Each Dactinomycin for Injection USP vial (NDC 42658-008-01) contains 0.5 mg of dactinomycin and 20 mg of mannitol.

Store at 20 to 25°C (68 to 77°F); excursions permitted between 15 to 30°C (59 to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Protect Dactinomycin for Injection USP from light and humidity.

Store the reconstituted Dactinomycin for Injection USP at room temperature for no more than 4 hours from reconstitution to completion of administration [see *Dosage and Administration* (2.7)].

Dactinomycin for Injection USP is a cytotoxic drug. Follow applicable special handling and disposal procedures.¹

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Secondary Malignancy or Leukemia

Advise patients of the increased risk of secondary malignancies [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Veno-occlusive Disease

Advise patients about the symptoms of VOD and to seek medical attention if they develop new onset jaundice, abdominal distention, or right upper quadrant pain [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Myelosuppression

Advise patients to contact their healthcare provider for any signs or symptoms of myelosuppression or infection [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Severe Mucocutaneous Reactions

Advise patients of the risk of severe mucocutaneous reactions and to contact their health care provided for new skin lesions, mouth sores or oropharyngeal lesions [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Renal Toxicity or Hepatotoxicity

Advise patients of the need for periodic laboratory testing to monitor for renal toxicity and hepatotoxicity [see *Warnings and Precautions* (5.7, 5.8)].

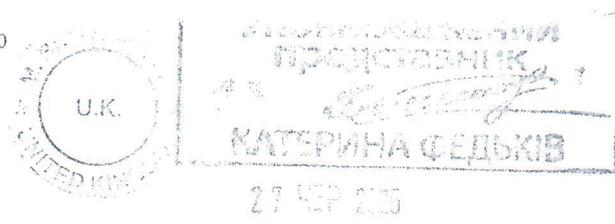
Potential of Radiation Toxicity and Radiation Recall

Advise patients of the risk of increased radiation-induced gastrointestinal, myelosuppression and skin toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.9)].

Embryo-Fetal Toxicity

Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy [see *Warnings and Precautions* (5.10), *Use in Specific Populations* (8.1)].

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with dactinomycin for injection and for 6 months after final dose [see *Use in Specific Populations* (8.3)].



Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with dactinomycin for injection and for 3 months after final dose [see *Use in Specific Populations (8.3)*].

Lactation

Advise females not to breastfeed during treatment with dactinomycin for injection and for 14 days after the final dose [see *Use in Specific Populations (8.2)*].

Distributed by:

Hisun Pharmaceuticals USA, Inc.

Bridgewater, NJ 08807 USA

Manufactured in China

Revised: 11/2018

