



## PRECAUCIONES

### General

COSMEGEN® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. Debido a las características tóxicas de la dactinomicina (por ejemplo, corrosivo, carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis) los procedimientos para eliminación de la droga deben ser revisados antes de su manipulación y deben seguirse con diligencia.

COSMEGEN® es altamente tóxico, y tanto el polvo como la solución deben ser manipulados y administrados con cuidado. Esta droga es extremadamente corrosiva para los tejidos blandos. De ocurrir extravasación durante su uso IV, pueden producirse daños severos en los tejidos blandos.

Como cualquier agente antineoplásico, la dactinomicina, es una droga tóxica y se recomiendan extremos cuidados y frecuentes observaciones sobre el paciente para evaluar los posibles efectos. Estas reacciones pueden comprometer cualquier tejido del cuerpo, siendo más frecuente en el sistema hematopoyético, dando como resultado mielosupresión. Se debe evitar la administración de vacunas a virus vivos, durante la administración de COSMEGEN®. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de reacciones anafilactoides.

Se reportó un aumento en la incidencia de la toxicidad gastrointestinal y supresión de la médula ósea, cuando la dactinomicina fue administrada en combinación con terapia radiante.

Se debe tener un especial cuidado cuando la dactinomicina se administra dentro de los dos meses de la irradiación de un tumor de Wilms del lado derecho, habida cuenta que se reportaron episodios de hepatomegalia y elevación de las transaminasas (ASAT). En general, COSMEGEN®, no debería administrarse en forma concurrente con la terapia radiante en el tratamiento del tumor de Wilms, a menos que los beneficios esperados superen a los riesgos.

Por las náuseas y vómitos, secundarios a la dactinomicina, se hace necesaria la administración de la droga en forma intermitente. Es de extrema importancia que se observe al paciente en forma diaria por los efectos tóxicos, cuando se aplica un esquema de quimioterapia con varias drogas, habida cuenta que en ocasiones no se puede tolerar el tratamiento completo. Si durante el tratamiento se producen episodios de estomatitis, diarrea o depresión hematopoyética severa, se debe considerar la discontinuación de la droga hasta que el paciente se recupere.

Se reportó un aumento en la incidencia de recurrencia de la actividad de tumores primarios (incluida leucemia) luego de un tratamiento con terapia radiante y agentes antineoplásicos como la dactinomicina. El uso de múltiples terapias creó la necesidad de un cuidado a largo plazo en los supervivientes de cáncer.

### Enfermedad veno – oclusiva

La enfermedad veno – oclusiva (primariamente hepática) puede causar la muerte de los pacientes, particularmente en niños menores de 48 meses.

### Uso geriátrico

En los ensayos clínicos con COSMEGEN® no se incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 o más años, para determinar si la respuesta es diferente que en los pacientes menores. Existen algunos reportes que comunicaron diferencias entre pacientes jóvenes y ancianos. Sin embargo, se publicó un meta análisis con la experiencia del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) por un periodo de 13 años, que sugiere que la administración de COSMEGEN® a pacientes ancianos, se asoció con un aumento del riesgo de mielosupresión, comparado con pacientes más jóvenes.

### Efectos sobre la habilidad de manejar u operar maquinarias

Existen algunos efectos adversos de este producto que pueden afectar la habilidad en algunos pacientes para manejar u operar ciertas máquinas.

### Test de laboratorio

En pacientes con patología neoplásica que recibieron COSMEGEN®, se reportaron alteraciones a nivel renal, hepático y de la médula ósea. Por tal motivo, se recomienda un control frecuente de la función renal, hepática y de la médula ósea.

Se informó que la dactinomicina puede interferir con los resultados de los ensayos de determinación de valores antibacterianos de drogas.

### Embarazo

Se comunicaron malformaciones y embriotoxicidad en ratas y hámsteres con una dosis de 50-100 mcg/kg IV. No hay estudios clínicos adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas. No se debería utilizar COSMEGEN® durante el embarazo, excepto que los potenciales beneficios justifiquen los posibles riesgos para el feto.

### Lactancia

No se sabe si esta droga se excreta por leche materna. Habida cuenta que muchas drogas se excretan por leche humana y considerando los potenciales efectos adversos serios en los lactantes, que puede causar el COSMEGEN®, se debería tomar la decisión si discontinuar la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

### Uso en pediatría

La gran frecuencia de efectos tóxicos de la dactinomicina en infantes sugiere que esta droga sólo debería ser administrada en infantes, si son mayores de 6 a 12 meses.

## CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD

La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) estableció que la dactinomicina es carcinógena en animales. Se desarrollaron sarcomas en ratas y ratones luego de inyecciones subcutáneas o intraperitoneales repetidas. Se observaron tumores mesenquimales en ratas machos (F344) a quienes se les administraron inyecciones intraperitoneales de 0,05 mg/kg 2 a 5 veces por semana durante 18 semanas. El primer tumor apareció a las 23 semanas.

La dactinomicina fue mutagénica en una serie de test sistémicos in vitro e in vivo, incluidos fibroblastos humanos y células de leucocitos y HeLa. Se demostraron efectos citogénéticos y daños en el ADN en ratas y ratones.

COSMEGEN® puede causar malformaciones y ser embriotóxico en ratas, conejos y hámsteres cuando se administra en forma IV en una dosis de 50-100 mcg/kg (3-7 veces la dosis máxima recomendada en los humanos).

## REACCIONES ADVERSAS

Los efectos tóxicos (excepto náuseas y vómitos) generalmente no se manifiestan hasta 2 o 4 días luego que el tratamiento fue discontinuado y no llega al pico hasta una o dos semanas. Se reportaron muertes. Sin embargo, los efectos son generalmente reversibles con la discontinuación de la terapia. Dentro de estos se incluyen:

### Generales:

Malestar general, fatiga, letargia, fiebre, mialgia, hipocalcemia, retardo en el crecimiento, infección.

### Oral:

Quelitis, disfagia, esofagitis, estomatitis ulcerativa, faringitis.

### Gastrointestinal:

Anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, úlcera gastrointestinal, proctitis. Las náuseas y vómitos pueden ocurrir en las primeras horas luego de la administración y pueden ser aliviadas por la administración de antieméticos.

### Hepática:

Toxicidad hepática, donde se incluyen anomalías en la función hepática, ascitis, hepatomegalia, hepatitis, falla hepática y reporte de muertes. Se comunicaron episodios de enfermedad veno – oclusiva hepática, que está asociada a coágulos intravasculares y falla multiorgánica. En estos casos, COSMEGEN®, fue utilizado en una terapia de combinación de drogas.

### Hematológicas:

Anemia, incluso anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, reticulocitopenia, neutropenia y neutropenia febril. Se recomienda recuento de plaquetas y glóbulos blancos en forma diaria, para detectar episodios de depresión hematológica severa. Si alguno de estos elementos disminuye en forma importante, la droga debe ser suspendida hasta que se recupere la médula ósea. Este tiempo generalmente toma tres semanas.

### Dermatológica:

Alopecia, erupciones dérmicas, acné, eritema multiforme, exacerbación del eritema o aumento en la pigmentación de la piel en zonas previamente irradiadas. Se comunicaron episodios de necrólisis tóxica epidérmica y síndrome de Stevens – Johnson, durante la fase de farmacovigilancia.

### Tejidos blandos:

La dactinomicina es extremadamente corrosiva. Si durante la aplicación intravenosa ocurre algún episodio de extravasación, se pueden producir severos daños a los tejidos blandos. En por lo menos un caso, esto llevó a una contractura de los brazos. Se reportaron en pacientes que fueron sometidos a perfusión regional episodios de epidermolisis, eritema y edema, los cuales pueden ser severos en algunas situaciones.

### Manejo especial:

Estudios en animales demostraron que la dactinomicina es corrosiva en los tejidos, provocando irritación en los ojos y en las membranas mucosas del tracto respiratorio y es altamente tóxica si se administra por vía oral. Se demostró que es carcinogénica, mutagénica, embriotóxica y teratogénica.

Habida cuenta que la droga es tóxica y tiene propiedades mutagénicas, se recomienda contar con las precauciones adecuadas, dentro de las que se incluyen equipos de seguridad apropiados, durante la preparación de COSMEGEN® para la administración parenteral. Algunas agencias regulatorias, recomiendan que la preparación de drogas antineoplásicas inyectables se debe realizar en cabinas de seguridad biológicas de flujo laminar clase II y que el personal a cargo de la preparación de drogas de esta clase utilice guantes quirúrgicos y una bata quirúrgica que esté cerrada en la parte frontal, con elástico.

### Tratamiento de la extravasación:

En caso de corroborarse extravasación, se debe interrumpir la infusión y desconectar el equipo de administración IV, pero dejando la cánula o aguja in situ. Se debe intentar la aspiración de la droga extravasada utilizando la cánula o la aguja, e inyectar el antídoto si se desea. Luego se debe remover la cánula o la aguja. Se debe elevar el miembro y aplicar compresas frías durante 45 minutos.

No hay un antídoto generalmente aceptado para el uso local, pero las siguientes soluciones se pueden utilizar en forma satisfactoria:

Tiosulfato de sodio al 25% (1,6 ml + 3 ml de agua para inyección)

Tiosulfato de sodio al 10% (4 ml + 6 ml de agua para inyección)

Inyección de ácido ascórbico (50 mg/ml) 1 ml.

En los casos severos, puede ser necesario el desbridamiento de la lesión.

### Manejo en caso de contacto accidental:

Si la droga, accidentalmente, se pone en contacto con los ojos, estos deben ser copiosamente irrigados con agua, solución salina y sales oftalmológicas por al menos 15 minutos. Se recomienda una consulta oftalmológica inmediata. Si la droga entra en contacto con la piel, la zona afectada debe ser irrigada inmediatamente con agua por al menos 15 minutos, además de remover la ropa y los zapatos. Se debe proporcionar atención médica inmediatamente. La ropa contaminada debe ser destruida inmediatamente y los zapatos deben lavarse energicamente antes de su uso.

## SOBREDOSIS

Las manifestaciones de la sobredosis incluyen: náuseas, vómitos, diarrea, mucositis (estomatitis), úlceras gastrointestinales, desórdenes dérmicos severos, dentro de los que se incluyen exfoliación de la piel, exantema, descamación y epidermolisis, depresión hematológica severa, enfermedad veno-oclusiva, falla renal aguda y muerte. No hay información disponible sobre la sobredosis de COSMEGEN®. La terapia es sintomática y de soporte. Se recomienda el examen frecuente de las membranas mucosas y la piel, como así también del hígado y la función del riñón y de la médula ósea.

### En caso de sobredosis:

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

## PRESENTACIÓN

Cada vial contiene 500 mcg de dactinomicina.

## CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar en lugar seco a una temperatura entre 15 °C - 25 °C. Proteger de la luz.

No utilizar éste medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

## MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino. Farmacéutico.

Fabricado por **BAXTER ONCOLOGY GmbH**, Kantstrasse 2, D- 33790 Halle/Westfalen, – ALEMANIA.

Acondicionado por **Orphan Europe S.a.r.l**, Eco River Park, 30 rue des Peupliers, Nanterre, F-92000, Francia para:



RECORDATI GROUP

## ORPHAN EUROPE SARL

Immeuble Le Wilson  
70, Avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux - Francia.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 30.412

Prospecto Aprobado por ANMAT: Disp.N°: 1842/2013

Fecha de última revisión: Octubre 2016

## BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Tel: (54-11) 4016-6200  
Fax: (54-11) 4016-6222  
www.bioprofarma.com