



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

1842

BUENOS AIRES, **27** MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023944-12-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y


CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y de rótulos para el producto COSMEGEN / DACTINOMICINA (ACTINOMICINA D), forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO 500 mcg, autorizado por el Certificado N° 30.412.

S. Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 140 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1842

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 86 a 101, 120 a 121 y 138 a 139, y de rótulos de fojas 102 a 119 y 122 a 137, desglosando de fojas 86 a 103, para la Especialidad Medicinal denominada COSMEGEN / DACTINOMICINA (ACTINOMICINA D), forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO 500 mcg, propiedad de la firma BIOPROFARMA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 30.412 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

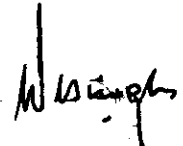
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-023944-12-0

DISPOSICIÓN Nº

1842

nc


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

9

1842



Proyecto de prospecto

**COSMEGEN® 500 mcg (0.5 mg)
DACTINOMICINA (ACTINOMICINA D)**

Polvo Liofilizado

Venta bajo receta archivada

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada vial contiene

**Dactinomicina.....500 mcg
Manitol.....cs**

**ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antineoplásico**

INDICACIONES

COSMEGEN®, como parte de un régimen de quimioterapia de combinación, está indicado en el tratamiento del tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing y en el tratamiento del cáncer de testículo no seminomatoso metastásico.

COSMEGEN ® está indicado como monoterapia o en terapia de combinación para el tratamiento de la enfermedad trofoblástica.

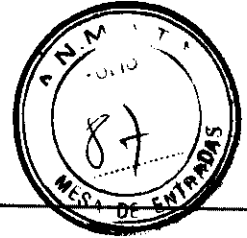
COSMEGEN® está indicado – como parte de una perfusión regional – como terapia adyuvante o paliativa para el tratamiento de las neoplasias sólidas locorreccionales o recurrentes.

Tumor de Wilms

El tumor de Wilms es una de las neoplasias que mejor responde al tratamiento con COSMEGEN ®. Se reportaron mejorías objetivas utilizando dosis bajas de dactinomicina y radioterapia, siendo informadas respuestas prolongadas, tan efectivas como con dosis mayores de cada uno de los tratamientos administrados en forma separada.

BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Genta
Farmacéutica y Química
Directora Técnica
M.P. 11526



Se demostró beneficio, en ensayos clínicos, cuando la dactinomicina y la vincristina fueron utilizadas en forma concurrente con cirugía y terapia radiante. Esto fue demostrado en los grupos II y III. En este régimen, la dactinomicina y la vincristina, fueron administradas por un total de 7 ciclos, y la terapia de mantenimiento se continuó por aproximadamente 15 meses.

El tratamiento óptimo, para los pacientes en el grupo I con radioterapia posterior a la cirugía y la combinación de drogas en el grupo IV, todavía no fue establecido. Se informó un 70% de respuesta en metástasis pulmonares con radiación, dactinomicina y vincristina.

Rabdomiosarcoma

La respuesta tumoral en pacientes con rabdomiosarcoma es de corta duración, pero con resultados subjetivos beneficiosos, como con la mayoría de los sarcomas de partes blandas, que son radioresistentes.

Varios grupos reportaron respuestas satisfactorias con ciclofosfamida, vincristina, dactinomicina y doxorrubicina, en varios esquemas. La efectividad de estas combinaciones fue comprobada con: vincristina y dactinomicina; vincristina dactinomicina y ciclofosfamida (régimen VAC) y las 4 drogas administradas secuencialmente. Actualmente, el esquema más efectivo para niños con rabdomiosarcoma metastásico o inoperable, es el VAC. Dos tercios de estos niños, en promedio, tuvieron un periodo libre de enfermedad de tres años.

Cáncer de testículo y del trofoblasto

El tratamiento secuencial con dactinomicina y metotrexato, además de un meticuloso monitoreo de los valores de la gonadotropina coriónica humana (hCG) hasta que éstos se normalicen, dio como resultado una prolongación en la supervivencia de la mayoría de las mujeres con corioncarinoma metastásico. La terapia secuencial que se utilizó fue:

1. Valores estables de los títulos de hCG luego de dos cursos sucesivos de quimioterapia.
2. Aumento de los valores de la hCG durante el tratamiento.
3. La toxicidad severa se previene con una adecuada terapia.



En pacientes con corioncarinoma no metastásico, la terapia con dactinomicina o metotrexato o ambas, con o sin cirugía, se empleó en forma satisfactoria.

La dactinomicina fue utilizada como agente único en el tratamiento del cáncer de testículo no seminomatoso utilizándose en una dosis de 500 mcg/día durante 5 días consecutivos cada 6 - 8 semanas, por periodos de cuatro o más meses.

Otras neoplasias

Se utilizó dactinomicina administrada en forma intravenosa (IV) o por perfusión regional, sola o en combinación con otros agentes antineoplásicos, o con terapia radiante, para el tratamiento paliativo del sarcoma de Ewing y sarcoma botroides. Se reportaron resultados promisorios en pacientes con sarcoma de Ewing no metastásico con dactinomicina (45 mcg/m^2) y ciclofosfamida (1200 mg/m^2), administrado en forma secuencial con terapia radiante, por un periodo de 18 meses. Los pacientes con enfermedad metastásica son sujetos de una continua investigación con regimenes de quimioterapia más agresivos.

El uso concurrente de dactinomicina con terapia radiante produjo, aunque en forma temporaria mejoría objetiva, con mejoría del dolor y del malestar en pacientes con sarcoma botroides. Los rangos de los efectos paliativos varían desde la inhibición transitoria aunque temporaria, del crecimiento tumoral, hasta la regresión en su tamaño.

COSMEGEN® y radioterapia

Existe una importante evidencia que sugiere que la dactinomicina podría potenciar los efectos del tratamiento radiante. También es probable que la dactinomicina sea más efectiva cuando se administra con la terapia radiante.

Cuando se administra en forma concurrente la dactinomicina con la terapia radiante, la mucosa bucal, faríngea y la piel normal puede presentar eritema. Una dosis menor de la terapia radiante, cuando se administra con dactinomicina, causa eritema y vesiculación que progresa rápidamente hacia oscurecimiento y descamación de la piel. La curación de estas lesiones, ocurre, más frecuentemente

1842



entre la 4^{ta} y 6^{ta} semana, que entre el 2^{do} y 3^{er} mes. Se pueden observar fenómenos de *recall*, la aparición de eritema por terapia radiante que puede ser reactivado por la administración de dactinomicina (únicamente), aún cuando la radiación fue muchos meses antes y especialmente cuando el intervalo entre las dos formas de tratamiento fue corta. La potenciación de los efectos radiantes representa un problema especial cuando el área de radiación incluye las membranas mucosas. Cuando la radiación se aplica dirigida a la ubicación de la nasofaringe, la combinación puede producir mucositis orofaríngea severa. Las reacciones severas pueden ocurrir si se aplican altas dosis de dactinomicina y terapia radiante, o si el paciente es particularmente sensible a la terapia de combinación. Por el efecto potenciador de la dactinomicina, ésta puede ser utilizada en los tumores radiosensibles, que no respondan a las dosis usuales de terapia radiante. Se reportó una mejoría objetiva en el tamaño del tumor (disminución) y en la actividad de la droga, cuando se utilizaron dosis menores que fueron mejor toleradas cuando ambos tipos de terapias fueron utilizadas.

Se recomienda una especial atención cuando se administra dactinomicina dentro de los dos meses de la aplicación de la terapia radiante en pacientes con diagnóstico de tumor de Wilms del lado derecho, habida cuenta que se reportaron episodios de hepatomegalia y de elevación de las transaminasas (ASAT). Generalmente, no se recomienda la administración concomitante de dactinomicina y radioterapia en el tratamiento del tumor de Wilms, a menos que los beneficios sean mayores que los riesgos.

COSMEGEN® y técnica de perfusión

La dactinomicina sola o con otros agentes antineoplásicos se administraron utilizando la técnica de aislamiento – perfusión, para el tratamiento paliativo o como terapia adjunta a la resección del tumor. Algunos tumores considerados resistentes a la quimioterapia o a la terapia radiante, pueden responder cuando la droga es administrada por la técnica de perfusión. Dentro de las neoplasias donde se administró la dactinomicina por esta técnica están: varios tipos de sarcoma, carcinoma y adenocarcinoma. En algunos casos, los tumores tuvieron cierta

1842



regresión, con disminución del dolor por intervalos variados de tiempo, y en ciertas ocasiones fue posible la realización de una cirugía. En otras circunstancias, sin embargo, la evolución fue menos favorable. En casos selectivos la administración de la droga por vía de la perfusión puede proveer efectos paliativos, más significativos que cuando se la administra en forma sistémica. La dactinomicina, por la técnica de aislamiento y perfusión, tiene ciertas ventajas, como por ejemplo, que la absorción de la droga a la circulación general es mínima. A través de esta técnica, la droga está en contacto permanente con el tumor a través del tratamiento. La dosis puede aumentarse con respecto a la dosis administrada por vía sistémica y generalmente sin aumentar los efectos tóxicos. Las absorción sistémica de los productos tóxicos de los tejidos neoplásicos pueden ser minimizados mediante la remoción del perfusor una vez finalizado el procedimiento.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

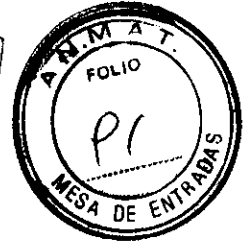
Farmacología clínica

Mecanismo de acción:

Generalmente, las actinomicinas, ejercen su efecto inhibitorio sobre las bacterias Gram negativas y positivas, y sobre algunos hongos. Sin embargo, las propiedades tóxicas de las actinomicinas (incluida la dactinomicina) en relación con la actividad antibacteriana, son de tal magnitud que no justifica su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Habida cuenta que las actinomicinas son citotóxicas, su utilidad como agentes antineoplásicos se demostró en modelos animales experimentales con varios tipos de implantes tumorales. La acción citotóxica es la base para el su uso en el tratamiento paliativo de ciertos tipos de cáncer.

La dactinomicina probablemente ejerce su función antineoplásica mediante la unión al ADN y la inhibición de la síntesis del ARN.

Bioprofarma S.A.
Marina S. de Henríquez
Farmacéutica y Bioquímica
M.P. 11546



Farmacocinética

Los estudios en pacientes con melanoma utilizando dactinomicina marcada (^3H -dactinomicina) mostraron que la droga es muy poco metabolizada. Se concentra en las células nucleadas y no atraviesa la barrera hematoencefálica. Aproximadamente el 30% de la dosis se recupera en la orina y materia fecal en una semana. La vida media terminal fue aproximadamente de 36 horas.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

General

COSMEGEN® NO DEBE ADMINISTRARSE POR VÍA ORAL.

Las reacciones adversas debidas a la dactinomicina son frecuentes y pueden ser severas, siendo limitante, en varios casos, la cantidad de droga que se administra. Sin embargo, la severidad de la toxicidad varía y depende parcialmente de la dosis empleada. La droga debe ser administrada por cortos periodos de tiempo.

La dosis exacta de COSMEGEN® debe ser calculada antes de la administración de la droga, antes de cada ciclo.

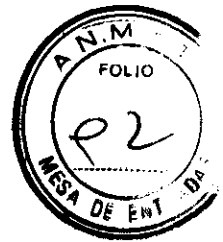
Uso intravenoso

La dosis de dactinomicina varía, dependiendo, de la tolerancia del paciente, el tamaño y localización de la neoplasia y el uso de otras formas de terapia. Puede ser necesaria la disminución de la dosis sugerida, cuando la quimioterapia y la radioterapia se usan concomitantemente o alguna de estas se utilizaron previamente.

La dosis de COSMEGEN® se calcula en microgramos (mcg). La dosis en adultos o niños, no debe exceder los 15 mcg/kg o 400-600 mcg/m² de superficie corporal por día, administrado por vía IV por un máximo de 5 días. El cálculo de la dosis para pacientes obesos o con edema, debe basarse en el área de superficie corporal, en un esfuerzo de relacionar la dosis de la droga con la masa corporal sin que incluya los tejidos grasos.

Bioprofarma S.A.
Maquila S. T. - HENTICH
Farmacéutica y Biotecnológica
Calle para Técnica
R.P. 1523

1842



Adultos

La dosis usual en adultos es de 500 mcg (0.5 mg)/día, administrada por vía IV por un máximo de 5 días.

Niños

La dosis recomendada de COSMEGEN® es de 15 mcg (0.015 mg)/kg de peso corporal por día, que debe administrarse en forma IV durante 5 días. Un esquema alternativo es una dosis de 2500 mcg (2,5 mg)/m² de superficie corporal, administrada por vía IV durante una semana. Tanto en adultos como en niños, un segundo ciclo puede ser administrado cada tres semanas, siempre y cuando, todos los signos de toxicidad hayan desaparecido.

Administración

COSMEGEN® debe ser reconstituido con el agregado de 1,1 ml de agua estéril para inyección (sin conservantes), utilizando medidas de asepsia. Esto da como resultado una solución de dactinomicina que contiene aproximadamente 500 mcg o 0.5 mg/ml. Las drogas de administración parenteral deben ser inspeccionadas visualmente para detectar partículas o decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el vial lo permitan. Una vez reconstituido, COSMEGEN® es una solución clara y de color dorado.

Una vez reconstituida, la solución de dactinomicina debe ser agregada a soluciones de infusión de dextrosa al 5% o cloruro de sodio, directamente a través de la vena o a través de una infusión intravenosa.

Aunque la solución de COSMEGEN®, una vez reconstituida, es químicamente estable, el producto no contiene conservantes y puede producirse una contaminación bacteriana accidental. La porción de la droga que no se utiliza debe ser descartada. El uso de agua para reconstitución que contiene conservantes (alcohol bencílico o parabenos), puede dar como resultado la formación de precipitados.

Se realizaron estudios con polvo liofilizado de dactinomicina que demostraron que la droga puede ser diluida a concentraciones de 10 mcg/ml o mayores en agua

Biopharma S.A.
María C. de Heredia
Farmacéutica y Bioquímica
Directora Técnica
M.P. 11526

1842



para inyección, solución salina al 0.9% y dextrosa 5%, en vidrio o bolsa para infusión de PVC. Estos son estables por 10 horas cuando se los almacena a temperatura ambiente. La droga, cuando se diluye en concentraciones menores de 10 mcg/ml y se almacena a temperatura ambiente, mostró recuperaciones significativamente más bajas. De tal manera, se recomienda, diluir el medicamento en concentraciones mayores de 10 mcg/ml y almacenarlo por un tiempo no mayor de 10 horas a temperatura ambiente.

Fue reportada la retención parcial de la dactinomicina de las soluciones intravenosas, por filtros de éster de celulosa, que están agregados a los tubos de infusión.

Habida cuenta, que la dactinomicina es extremadamente corrosiva en los tejidos blandos, se deben tomar precauciones en el manejo de materiales.

COSMEGEN® es altamente tóxico, y tanto el polvo como la solución deben ser manejados y administrados con cuidado. La inhalación del polvo y vapores, como también el contacto con la piel y otras membranas mucosas, especialmente los ojos, deben ser evitados.

Se debe utilizar la técnica de las dos agujas si la droga se administra directamente en la vena, sin el uso de guías de infusión. Se debe reconstituir y retirar la dosis calculada del vial con una aguja estéril y utilizar otra aguja estéril para la inyección directa dentro de la vena.

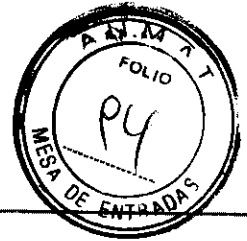
Aislamiento – técnica de perfusión

Los regímenes de dosis y la técnica en sí, varían de un investigador a otro.

En general, se recomiendan las siguientes dosis:

50 mcg (0.05 mg)/kg de peso corporal para las extremidades inferiores o pelvis;
35 mcg (0.035 mg)/kg de peso corporal para las extremidades superiores. Se aconseja el uso de dosis menores en pacientes obesos, o cuando se utilizó previamente radioterapia o quimioterapia. Las complicaciones de la técnica se relacionan principalmente con la cantidad de droga que entra en la circulación sistémica y consiste en depresión hematopoyética, absorción de productos tóxicos por la destrucción masiva de los tejidos neoplásicos, aumento en la susceptibilidad

1842



de infección, disminución en la curación de las heridas y ulceración superficial de la mucosa gástrica. Otros efectos: edema de la extremidad comprometida, daño en los tejidos blandos del área profundida y – potencialmente – trombosis venosa.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto.

Si la dactinomicina se administra al inicio o durante un cuadro infeccioso por herpes zóster o varicela, se puede producir una enfermedad generalizada que puede llevar a la muerte del paciente.

PRECAUCIONES

General

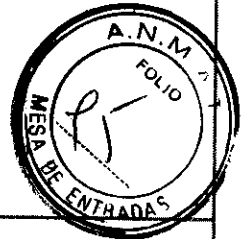
COSMEGEN® debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. Debido a las características tóxicas de la dactinomicina (por ejemplo, corrosivo, carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis) los procedimientos para eliminación de la droga deben ser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

COSMEGEN® es altamente tóxico, y tanto el polvo como la solución deben ser manipuladas y administradas 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.

118



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.

Handwritten mark resembling a stylized 'G' or '9'.

Handwritten signature.

Handwritten signature and circular stamp of Biotecnología S.A. with text: 'Biotecnología S.A. Muestra por el paciente Farmacología y Toxicología M.P. 1526'.



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.

Bioprofarma S.A.
Módulo 9 de la Parada
Farmacéutica y Química
Calle de la Parada
M.N. 15.272

1872



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 citogenéticos 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.

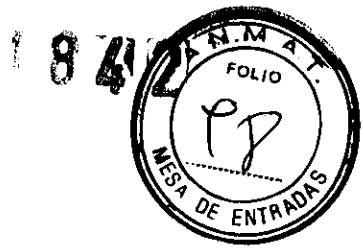
Oral:

Queilitis, disfagia, esofagitis, estomatitis ulcerativa, faringitis.

Gastrointestinal:

Anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, úlceras 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 anormalidades 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:

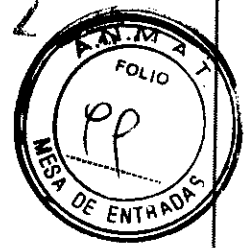
La dactinomicina es extremadamente corrosiva. Si durante la aplicación intravenosa ocurre algún episodio de extravasación, se pueden producir severos daños a los tejidos blandos. En por lo menos un caso, esto llevó a una contractura de los brazos. Se reportaron en pacientes que fueron sometidos a perfusión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

11842



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).

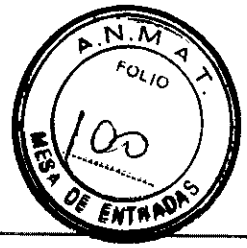
En los casos severos, puede ser necesario el desbridamiento de la lesión.

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 deber proporcionar atención médica inmediatamente. La ropa contaminada debe ser destruida inmediatamente y los zapatos deben lavarse enérgicamente antes de su uso.


BIOPROFARMA S.A
Andrea V. Argomedo
Farmacéutica
M.N. 15.272


Bioprofarma S.A.
Marina B. de la Cruz
Farmacéutica y Profesional
M.N. 15.272



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

Almacénese en un lugar seco a una temperatura entre 15°C – 30°C. Protéjase de la luz. No utilizar éste medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

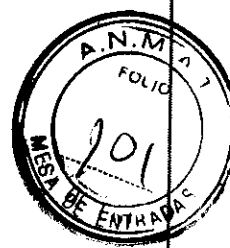
MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich - Farmacéutica y Bioquímica

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

Bioprofarma S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
M.P. 11527

1184



Acondicionado por **ALMAC PHARMA SERVICES Ltd**, 20 Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Co Armagh, BT 63 5QD-United Kingdom para:



LUNDBECK Inc. Deerfield, IL 60015. USA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 30.412

Prospecto Aprobado por ANMAT: Disp.N°:

Fecha de última revisión:

BIOPROFARMA S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

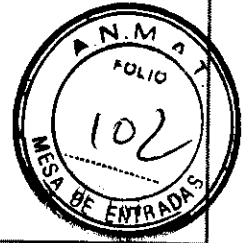
Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

Bioprofarma S.A.
Marina E. de Henrich
Directora Técnica
M.P. 11536

1842



PROYECTO DE ROTULO

Nombre del producto: **COSMEGEN @500 mcg (0,5 mg)
DACTINOMICINA (ACTINOMICINA D)**

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado.

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta Archivada.

Contenido por Unidad de Venta: 1 frasco ampolla.

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Dactinomicina 500 mcg

ManitolC.S.

Posología y forma de administración: Ver prospecto interno.

Almacenar en un lugar seco a una temperatura entre 15° C – 30° C. Protéjase de la luz.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Importado y Comercializado por **BIOPROFARMA S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

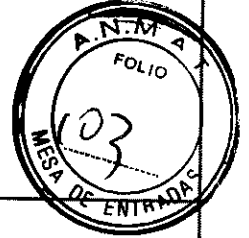
Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

www.bioprofarma.com

*Administración S.A.
Marina P. de Henrich
Farmacéutica y Bioquímica
Dirección Técnica
M.N. 13126*

1842



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

Acondicionado por **ALMAC PHARMA SERVICES Ltd**, 20 Seagoe Industrial
Estate, Craigavon, Co Armagh, BT 63 5QD-United Kingdom para:



LUNDBECK Inc. Deerfield, IL 60015. USA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 30.412

Lote:

Vencimiento:

CAH

M
Bioprofarma S.A.
Manuel A. de Hertrich
Farmacología y Biotecnología
Dirección Técnica
M.N. 11.525