

## **COSMEGEN®**

dactinomicina

### **Forma Farmacêutica e Apresentação**

Frasco-ampola de 3 ml com Pó líófilo injetável.

### **Via intravenosa - USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada ml de COSMEGEN® contém:

dactinomicina..... 0,5 mg

Excipientes: manitol

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

#### **AÇÃO DO MEDICAMENTO**

COSMEGEN® é um composto que pertence ao grupo de antibióticos denominados actinomicinas, apresenta ação quimioterápica e funciona atacando células de crescimento rápido, isto pode prevenir o crescimento do câncer e reduzir seu tamanho.

#### **INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO**

COSMEGEN® possui efeitos anti-cancerosos e, portanto, é utilizado para tratar certos tipos de câncer. Em muitos casos, seu médico pode prescrever COSMEGEN® com outros medicamentos (medicamentos para quimioterapia) e, possivelmente, com radioterapia.

#### **RISCOS DO MEDICAMENTO**

##### Contra-indicações

COSMEGEN® é contra-indicado em pacientes que tiveram sérias reações alérgicas com o produto no passado e em pacientes que apresentam quadros recentes de varicela (catapora) ou herpes (herpes zoster).

##### Advertências e Precauções

COSMEGEN® deve ser administrado somente com supervisão médica.

COSMEGEN® é ALTAMENTE TÓXICO, tanto o pó como a solução devem ser manuseados e administrados com cautela. Uma vez que a medicação é extremamente corrosiva para tecidos moles, deve ser utilizada por via intravenosa. A inalação de pó ou vapores e o contato com a pele e mucosas, especialmente ocular, devem ser evitados.

Se ocorrer contato acidental com os olhos, uma lavagem abundante de pelo menos 15 minutos deve ser realizada imediatamente, seja com água, solução salina ou uma solução salina oftálmica balanceada, seguida de consulta oftálmica imediata. Se ocorrer contato acidental com a pele, a parte afetada deve ser abundantemente lavada com água, por pelo menos 15 minutos, enquanto se removem também roupas e sapatos contaminados. Cuidados médicos devem ser buscados imediatamente. Roupas contaminadas devem ser destruídas e os sapatos limpos exaustivamente antes de sua reutilização (Ver Manuseio Especial). Se ocorrer extravasamento durante o uso intravenoso, poderá haver lesão grave dos tecidos moles (Ver Manuseio Especial).

Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Não há estudos de COSMEGEN® (dactinomicina) administrado por vias não recomendadas. Portanto, para segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

##### Interações Medicamentosas:

A interação do COSMEGEN® com outros medicamentos ainda não foi formalmente estabelecida. A literatura e os relatórios do banco de dados de segurança não sugerem uma interação clinicamente significativa entre o COSMEGEN® e outros medicamentos. A dactinomicina pode interferir com os procedimentos de bioensaio na determinação dos níveis dos medicamentos antibacterianos.

##### Restrições a grupos de risco

**Testes laboratoriais:** tem-se relatado diversas anormalidades das funções renal, hepática e da medula óssea em pacientes com doença neoplásica recebendo COSMEGEN®. Devem ser verificados, frequentemente, os parâmetros das funções renal, hepática e da medula óssea.

COSMEGEN® pode interferir com os procedimentos de ensaio biológico para determinação do nível de medicamentos antibacterianos.

**Gravidez:** não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. COSMEGEN® só deve ser utilizado em gestantes quando os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

**Lactação:** não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno. Em razão do fato de muitos medicamentos serem excretados no leite materno e do potencial para reações adversas graves em lactentes com COSMEGEN<sup>®</sup>, deve-se decidir descontinuar o aleitamento e/ou a medicação, levando-se em consideração a importância desta para a mãe.

**Uso pediátrico:** a maior frequência de efeitos tóxicos de COSMEGEN<sup>®</sup> em lactentes sugere que esta medicação deve ser administrada somente em crianças maiores de 12 meses. Problemas sérios no fígado foram relatados com COSMEGEN<sup>®</sup>, especialmente em crianças menores de 4 (quatro) anos de idade.

**Uso em idosos:** Estudos clínicos com COSMEGEN<sup>®</sup> não incluíram número suficiente de pacientes com idade a partir de 65 anos para determinar se estes respondem de modo diferente que pacientes mais novos. No entanto, uma análise de estudos realizados por um grupo de pesquisas oncológicas norte-americano (ECOG), por um período de 13 anos, sugere que a administração de COSMEGEN<sup>®</sup> a pacientes idosos pode estar associada ao aumento de risco de mielossupressão, comparado a pacientes mais novos.

COSMEGEN<sup>®</sup> é um medicamento classificado na categoria de risco D na gravidez.

Pode ser aconselhável empregar doses menores para pacientes obesos ou quando a quimioterapia e a radioterapia estiverem sendo aplicadas.

**“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.”**

**“Este medicamento é contra-indicado na faixa-etária abaixo de 1 ano.”**

**“Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.”**

**“Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.”**

**“Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.”**

## **MODO DE USO**

COSMEGEN<sup>®</sup> é um pó estéril liofilizado, de coloração variando do amarelo ao laranja, para injeção por via intravenosa ou por perfusão regional após reconstituição. A solução se torna clara e dourada após reconstituição.

COSMEGEN<sup>®</sup> deve ser administrado por via intravenosa na forma de injeção, em uma veia ou artéria. Em alguns casos, pode ser injetado diretamente na artéria que supre o câncer de sangue, em um método chamado de perfusão regional. COSMEGEN<sup>®</sup> vai ser prescrito por um médico que vai determinar a dose e a forma de aplicação mais apropriada.

O tipo de injeção e sua(s) dose(s) vão depender do tipo de câncer apresentado e dos outros medicamentos de quimioterapia e/ou radioterapia que você está ou não recebendo. É muito importante que você continue a receber COSMEGEN<sup>®</sup> pelo período receitado por seu médico. Você vai ser informado por seu médico quando você pode parar de receber COSMEGEN<sup>®</sup>.

COSMEGEN<sup>®</sup> deve ser administrado por via intravenosa.

Uma grande variedade de esquemas de quimioterapia com agente único ou combinados com COSMEGEN<sup>®</sup> pode ser utilizada. Uma vez que esquemas quimioterápicos mudam constantemente, a posologia e a administração devem ser realizadas sob supervisão direta de um médico familiarizado com as práticas oncológicas atuais e novos avanços em terapia. Os esquemas sugeridos a seguir são baseados em revisões de literatura atual, relacionada a COSMEGEN<sup>®</sup> e estão relacionadas por ciclo:

### *Tumor de Wilms, Rbdomiosarcoma e Sarcoma de Ewing*

Esquemas variados incluindo outros agentes quimioterápicos e COSMEGEN<sup>®</sup> 15 mcg/kg/dia, por via intravenosa, por cinco dias, foram utilizados no tratamento de tumor de Wilms, rbdomiosarcoma e sarcoma de Ewing.

### *Carcinoma Testicular*

1.000 mcg/m<sup>2</sup> por via intravenosa, no primeiro dia, como parte do esquema de combinação com ciclofosfamida, bleomicina, vimblastina e cisplatina.

**“Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.”**

**“Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.”**

**“Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.”**

## REAÇÕES ADVERSAS

Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações indesejáveis. Como acontece com a maioria dos medicamentos para quimioterapia, existem reações indesejáveis associadas com COSMEGEN®, uma vez que afeta tanto as células cancerígenas como as células normais. Alguns destes efeitos não aparecem antes de dois a quatro dias após o término do ciclo de terapia e podem não chegar ao máximo até que uma ou duas semanas tenham se passado. As reações indesejáveis normalmente desaparecem após o final do tratamento.

Reações indesejáveis associadas a COSMEGEN® incluem: sentimento geral de desconforto, cansaço, sonolência, febre, dor muscular, diminuição nos níveis de cálcio, retardo de crescimento, infecção, inflamação pulmonar, dificuldade para engolir, inflamação dos lábios ou esôfago, inflamação na garganta, perda de apetite, náusea, vômito, dor abdominal, diarreia, ulcerações na boca, estômago ou intestinos, inflamação no reto, problemas graves de fígado, perda de cabelo, erupções na pele, espinhas, aparecimento repentino de vermelhidão e descoloração de pele previamente exposta à radiação, queimação, vermelhidão ou inchaço no local da aplicação, aparecimento de bolhas, vermelhidão ou inchaço do membro tratado por perfusão regional e desordens que afetam componentes sanguíneos, normalmente detectadas por exames de sangue (os sintomas incluem cansaço, palidez, hematomas prolongados após contusão e infecção aumentada). Outras reações indesejáveis raramente também podem ocorrer e, como com qualquer medicamento, algumas reações podem ser graves e pode levar ao óbito.

**“Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para a comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.”**

## CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Há informações limitadas quanto à superdosagem nos seres humanos. Os sintomas da superdosagem incluem náuseas, vômitos, diarreia, mucosite, incluindo estomatite, úlcera gastrointestinal, problemas de pele incluindo exantema, descamação e epidermólise, depressão hemopoiética severa, doença venoclusiva, insuficiência renal aguda e morte. Não existem informações específicas sobre o tratamento de uma superdosagem com o COSMEGEN®. O tratamento é sintomático e de suporte. É aconselhável verificar a integridade da pele e da membrana mucosa e verificar a função renal, hepática e da medula óssea com frequência.

## CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO E USO

COSMEGEN® deve ser armazenado em sua embalagem original a temperatura ambiente abaixo de 25°C. Protegido da luz e umidade. Após a reconstituição, qualquer quantidade não utilizada deve ser descartada. Devido ao risco de contaminação microbiana, a medicação deve ser administrada logo após a reconstituição.

Uso: Ver Modo de usar e cuidados de conservação após aberto.

**“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”**

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

COSMEGEN® é uma das actinomicinas, um grupo de antibióticos produzidos por várias espécies de *Streptomyces*. A dactinomicina é o principal componente da mistura de actinomicinas produzidas pelo *Streptomyces parvullus*. Diferente de outras espécies de *Streptomyces*, este organismo produz uma substância essencialmente pura que contém somente traços de compostos similares, diferindo no conteúdo de aminoácidos das cadeias peptídicas.

Normalmente, as actinomicinas exercem efeito inibidor em bactérias gram-positivas, gram-negativas e em alguns fungos. No entanto, as propriedades tóxicas das actinomicinas (incluindo a dactinomicina), em relação à atividade antibacteriana, acabam por abandonar seu uso como antibiótico, no tratamento de doenças infecciosas. Uma vez que as actinomicinas são citotóxicas, estas possuem um efeito antineoplásico, que já foi demonstrado experimentalmente em animais com vários tipos de implantes tumorais. Essa atividade citotóxica é a base para sua utilização no tratamento de certos tipos de câncer. Evidência experimental indica que a dactinomicina age formando complexos com o ácido desoxiribonucleico (DNA) e inibindo seletivamente a síntese de ácido ribonucleico (RNA) direcionada pelo DNA. Acredita-se que a dactinomicina iniba a síntese protéica inibindo a síntese do RNA mensageiro. A dactinomicina inibe também a síntese de DNA, mas em concentrações muito mais altas do que as requeridas para inibir a síntese de RNA.

#### Propriedades farmacocinéticas

Após uma dose única ou múltiplas doses IV, a dactinomicina é rapidamente distribuída e extensivamente ligada aos tecidos do corpo. Resultados de um estudo em pacientes com melanoma maligno recebendo <sup>3</sup>H-dactinomicina indicam que a dactinomicina é minimamente metabolizada, concentra-se nas células nucleadas e não atravessa a barreira hematoencefálica de modo significativo (<10%). As concentrações plasmáticas de <sup>3</sup>H-dactinomicina diminuem rapidamente em duas horas e a partir daí decaem lentamente com uma meia-vida de aproximadamente 36 horas. Aproximadamente 30% da dose é recuperada na urina e nas fezes em uma semana.

## RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foram realizados estudos com uma grande variedade de esquemas quimioterápicos com COSMEGEN<sup>®</sup> como agente único e em combinação. Uma vez que os esquemas quimioterápicos mudam constantemente, a decisão de utilizar COSMEGEN<sup>®</sup> deve ser supervisionada diretamente por médicos familiarizados com as práticas oncológicas correntes e com os novos avanços terapêuticos.

A neoplasia que mais frequentemente responde ao COSMEGEN<sup>®</sup> é o Tumor de Wilms. Dados dos Estudos Nacionais do Tumor de Wilms (NWTS-1, NWTS-2, NWTS-3 e NWTS-4), realizados nos Estados Unidos, sustentam o uso de COSMEGEN<sup>®</sup> no tumor de Wilms. O NWTS-3 avaliou 1.439 pacientes em vários esquemas incorporando COSMEGEN<sup>®</sup>. Esses esquemas incluíram outros quimioterápicos, tais como vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida e também radioterapia.

O estudo IRS-III, Terceiro Estudo Intergupo em Rbdomiossarcoma, avaliou 1.062 pacientes pediátricos e adultos jovens ( $\leq 21$  anos de idade) sem tratamento prévio e comparou os resultados entre vários esquemas terapêuticos. Como COSMEGEN<sup>®</sup> foi incluído em todos os braços como componente-padrão, não há dados comparativos advindos desse estudo.

O esquema VAB-6 (combinações de vimblastina, ciclofosfamida, COSMEGEN<sup>®</sup>, bleomicina e cisplatina) tem sido utilizado no tratamento de carcinoma metastático não-seminomatoso dos testículos. Em uma análise retrospectiva de 142 pacientes avaliáveis, com câncer testicular primário em estágio II avançado ou estágio clínico III, 79% (112) obtiveram resposta completa após o tratamento com VAB-6 somente ou em combinação com cirurgia. Recidivas foram pouco comuns (12%) e 117 dos 166 pacientes (71%) foram categorizados como vivos sem evidência da doença durante os quatro anos de duração do estudo.

COSMEGEN<sup>®</sup>, em associação com vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida e radioterapia, tem sido utilizado para o tratamento de sarcoma de Ewing, metastático e não metastático. De 120 pacientes com doença não metastática não tratados previamente e tratados com COSMEGEN<sup>®</sup> como parte de terapia de manutenção em estudo realizado em crianças no Reino Unido (ET-1), 49 (41%) ficaram livres da doença em cinco anos e 53 (44%) estavam vivos em cinco anos. Os resultados para doença regional e metastática em pacientes não tratados previamente que receberam COSMEGEN<sup>®</sup>, mostraram que 31 de 44 pacientes (70%) obtiveram resposta completa após um período mediano de 83 semanas de estudo. Destes 44 pacientes, 8 (8%) obtiveram resposta parcial e os 5 restantes (11%) não demonstraram resposta ao esquema.

## INDICAÇÕES

COSMEGEN<sup>®</sup>, como parte de quimioterapia combinada e/ou esquemas de tratamento de modalidade múltipla, é indicado para o tratamento de tumor de Wilms, rbdomiossarcoma infantil, sarcoma de Ewing e carcinoma metastático não-seminomatoso dos testículos.

## CONTRA-INDICAÇÕES

COSMEGEN<sup>®</sup> não deve ser administrado a pessoas que tenham hipersensibilidade a qualquer componente deste produto.

COSMEGEN<sup>®</sup> não deve ser administrado a pessoas infectadas ou recentemente infectadas por varicela ou herpes zoster, em razão do risco de ocasionar doença generalizada grave, que pode resultar em óbito.

## MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

### Conservação

COSMEGEN<sup>®</sup> deve ser armazenado em sua embalagem original a temperatura abaixo de 25°C. Protegido da luz e umidade. Após a reconstituição, qualquer quantidade não utilizada deve ser descartada.

### Administração

Reconstitua COSMEGEN<sup>®</sup> adicionando 1,1 mL de água estéril para injeção (sem conservante) usando precauções de assepsia. Devido ao risco de contaminação microbiana, a medicação deve ser administrada logo após a reconstituição. A solução resultante de dactinomicina conterá aproximadamente 500 mcg (0,5 mg) por mL. Medicamentos de uso parenteral devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e quanto à descoloração, antes de serem administrados, sempre que a solução e o frasco permitirem. Após a reconstituição, COSMEGEN<sup>®</sup> é uma solução clara e dourada (amarelo-ouro). Uma vez

reconstituída, a solução de COSMEGEN® pode ser adicionada à solução de infusão de glicose injetável a 5% ou cloreto de sódio injetável diretamente ou no equipo de uma infusão intravenosa que já esteja sendo utilizada. Embora COSMEGEN® reconstituído seja quimicamente estável, o produto não contém conservante e pode ocorrer contaminação microbiana acidental. As porções não utilizadas de cada ampola devem ser adequadamente descartadas. O uso de água contendo conservantes (álcool benzílico ou parabenos) para reconstituir COSMEGEN® injetável resulta na formação de um precipitado. A remoção parcial da dactinomicina de soluções intravenosas por filtros de membrana de éster de celulose, usados em alguns filtros de linha intravenosos, tem sido relatada.

**Sendo COSMEGEN® extremamente corrosivo para os tecidos moles, devem ser observadas precauções para os materiais dessa natureza.**

COSMEGEN® é ALTAMENTE TÓXICO, tanto o pó como a solução devem ser manuseados e administrados com cautela. Uma vez que a medicação é extremamente corrosiva para tecidos moles, deve ser utilizada por via intravenosa. A inalação de pó ou vapores e o contato com a pele e mucosas, especialmente ocular, devem ser evitados.

Deve ser utilizado equipamento protetor apropriado para o manuseio de COSMEGEN®.

Se o medicamento for administrado diretamente na veia, sem o uso de infusão, a “técnica-de-duas-agulhas” deve ser utilizada: reconstitua e remova a dose calculada do frasco com uma agulha estéril. Utilize outra agulha estéril para injeção direta na veia.

**Manuseio Especial:** estudos em animais demonstraram que a dactinomicina é corrosiva para a pele, irritante para os olhos e mucosas do trato respiratório e altamente tóxica por via oral. Também demonstrou ser carcinogênica, mutagênica, embriotóxica e teratogênica. Em razão das propriedades tóxicas e mutagênicas do medicamento, recomenda-se o uso de equipamento de segurança e das devidas precauções para a preparação de COSMEGEN® para administração parenteral. A inalação de pó ou vapores e o contato com a pele e as mucosas, especialmente as dos olhos, devem ser evitados. Evite a exposição durante a gravidez. É recomendado que a preparação de medicamentos antineoplásicos injetáveis seja feita em cabines de segurança biológica Classe II com fluxo laminar. O pessoal que prepara medicamentos desse tipo deve utilizar luvas impermeáveis quimicamente resistentes, óculos de proteção, vestimentas externas e para os pés. Vestimentas adicionais devem ser utilizadas baseadas na tarefa que está sendo realizada (por exemplo mangas de proteção, avental, luvas de proteção, roupas descartáveis), para evitar exposição da pele e inalação de vapores e pó. Técnicas apropriadas devem ser utilizadas para remover as roupas potencialmente contaminadas.

Várias diretrizes para o manuseio e o descarte adequados de medicações antineoplásicas foram publicadas e devem ser consideradas.

#### Medidas Para Contato Acidental

Se ocorrer contato acidental com os olhos, uma lavagem abundante de pelo menos 15 minutos deve ser realizada imediatamente, seja com água, solução salina ou solução salina balanceada oftálmica, seguida de consulta oftálmica imediata. Se ocorrer contato acidental com a pele, a parte afetada deve ser abundantemente lavada com água, por pelo menos 15 minutos, enquanto se remove também roupas e sapatos contaminados. Cuidados médicos devem ser buscados imediatamente. Roupas contaminadas devem ser destruídas e os sapatos limpos exaustivamente antes de sua reutilização. (Ver **Posologia e Advertências**)

#### Medidas em Caso de Extravasamento

Cuidados na administração de COSMEGEN® vão reduzir as chances de infiltração perivenosa (Ver **Advertências e Reações adversas**). Podem também diminuir as chances de reações locais como urticária e estrias erimatosas. Na administração intravenosa de COSMEGEN® pode ocorrer extravasamento com ou sem sensação de queimação e de agulhadas, mesmo se o sangue retornar bem na aspiração da agulha de infusão. Se qualquer sinal ou sintoma de extravasamento ocorreu, interrompa imediatamente a infusão ou injeção e recomece em outra veia. Se houver suspeita de extravasamento, a aplicação de gelo no local por 15 minutos, quatro vezes por dia, por três dias, pode ser eficiente. O benefício da administração local de medicamentos ainda não foi claramente estabelecido. Em razão da natureza progressiva das reações de extravasamento, é recomendada a observação atenta e a consulta a um cirurgião plástico. O aparecimento de bolhas, ulceração e/ou a dor persistente são indicações de necessidade de excisão cirúrgica extensa, seguida de implante de pele.

COSMEGEN® deve ser administrado por via intravenosa.

#### **POSOLOGIA**

A posologia de COSMEGEN® varia segundo a tolerância do paciente, o tamanho e a localização da neoplasia e o uso de outras formas de terapia. Quando se utiliza outro quimioterápico associado ou a radioterapia é usada concomitantemente ou foi usada anteriormente, pode ser necessário reduzir as doses

usuais abaixo sugeridas. A dose de COSMEGEN® é calculada em microgramas (mcg). A posologia por ciclo de duas semanas, para adultos ou crianças, não deve exceder 15 mcg/kg/dia ou 400 - 600 mcg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea por dia, por via intravenosa, por cinco dias. O cálculo da posologia para pacientes obesos ou edematosos deve ser feito com base na área de superfície objetivando relacionar posologia com a massa corpórea magra.

Dose máxima diária:

A dose de COSMEGEN® é calculada em microgramas (mcg). A posologia por ciclo de duas semanas, para adultos ou crianças, não deve exceder 15 mcg/kg/dia ou 400 - 600 mcg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea por dia, por via intravenosa, por cinco dias.

COSMEGEN® deve ser administrado por via intravenosa.

Uma grande variedade de esquemas de quimioterapia com agente único ou combinados com COSMEGEN® pode ser utilizada. Uma vez que esquemas quimioterápicos mudam constantemente, a posologia e a administração devem ser realizadas sob supervisão direta de um médico familiarizado as práticas oncológicas atuais e novos avanços em terapia. Os esquemas sugeridos a seguir são baseados em revisões de literatura atual, relacionada a COSMEGEN® e estão relacionadas por ciclo:

Tumor de Wilms, Rbdomiosarcoma e Sarcoma de Ewing

Esquemas variados incluindo outros agentes quimioterápicos e COSMEGEN® 15 mcg/kg/dia, por via intravenosa, por cinco dias, foram utilizados no tratamento de tumor de Wilms, rbdomiosarcoma e sarcoma de Ewing.

Carcinoma Testicular

1.000 mcg/m<sup>2</sup> por via intravenosa, no primeiro dia, como parte do esquema de combinação com ciclofosfamida, bleomicina, vimblastina e cisplatina.

Equivalência em peso entre o composto químico da apresentação farmacêutica com a substância terapeuticamente ativa:

dactinomicina.....0,5 mg/ml

manitol.....22 mg/ml

**ADVERTÊNCIAS**

COSMEGEN® deve ser administrado somente sob a supervisão de um médico que tenha experiência no uso de agentes quimioterápicos para câncer. **Em razão das propriedades tóxicas da dactinomicina (por exemplo: corrosividade, carcinogenicidade, mutagenicidade, teratogenicidade), cuidados especiais de manuseio devem ser revisados anteriormente à manipulação e seguidos à risca.**

COSMEGEN® é ALTAMENTE TÓXICO, tanto o pó como a solução devem ser manuseados e administrados com cautela. COSMEGEN® é extremamente corrosivo para os tecidos moles, sendo designado para uso intravenoso. Se ocorrer contato acidental com os olhos, uma lavagem abundante de pelo menos 15 minutos deve ser realizada imediatamente, seja com água, solução salina ou uma solução salina oftálmica balanceada, seguida de consulta oftálmica imediata. Se ocorrer contato acidental com a pele, a parte afetada deve ser abundantemente lavada com água, por pelo menos 15 minutos, enquanto se removem também roupas e sapatos contaminados. Cuidados médicos devem ser buscados imediatamente. Roupas contaminadas devem ser destruídas e os sapatos limpos exaustivamente antes de sua reutilização (Ver **Manuseio Especial**). Se ocorrer extravasamento durante uso intravenoso, poderá haver lesão grave dos tecidos moles (Ver **Manuseio Especial**).

Se ocorrer extravasamento durante a administração intravenosa, podem ocorrer danos severos aos tecidos moles (ver Manuseio Especial).

**Como todos os agentes antineoplásicos, COSMEGEN® é um medicamento tóxico, sendo necessária observação muito cuidadosa e freqüente do paciente quanto a reações adversas. Essas reações podem compreender qualquer tecido do corpo, mais comumente o sistema hematopoiético, resultando em mielossupressão. Como tal, as vacinas com vírus vivos não devem ser administradas durante a terapia com COSMEGEN® .Deve-se ter em mente a possibilidade de uma reação anafilactóide.**

**É extremamente importante observar o paciente diariamente quanto às reações adversas tóxicas quando é utilizada quimioterapia combinada, pois um curso completo de terapia pode não ser tolerado. Se ocorrer estomatite, diarréia ou depressão hematopoiética grave durante a terapia, esses medicamentos devem ser interrompidos até que o paciente tenha se recuperado.**

**Doença Venoclusiva:** A doença venoclusiva (primeiramente hepática) pode resultar em morte, especialmente nas crianças com menos de 48 meses (vide Reações Adversas, Hepático).

**Uso concomitante com radioterapia:** tem sido relatada incidência aumentada de toxicidade gastrointestinal e mielossupressão com terapia combinada, incluindo COSMEGEN® e radiação. Além disso, a pele normal, bem como a mucosa faríngea e bucal, podem apresentar eritema precoce. Uma dose de

radiação menor que a usual, em combinação com COSMEGEN<sup>®</sup>, causa eritema e vesiculação que progride mais rapidamente através dos estágios de “bronzamento” e descamação. A cicatrização pode ocorrer em quatro a seis semanas, em vez de dois a três meses. Eritema de irradiação prévia pode ser reativado pelo COSMEGEN<sup>®</sup> isoladamente, mesmo quando a radioterapia houver sido administrada muitos meses antes e especialmente quando o intervalo entre as duas formas de terapia for breve. Esta potencialização do efeito da radiação representa um problema especial quando a radioterapia envolve a membrana mucosa. Quando a radiação é direcionada para a basofaringe, a combinação pode produzir mucosite orofaríngea grave. Reações graves podem ocorrer se altas doses de COSMEGEN<sup>®</sup> e radiação forem utilizadas ou se o paciente for particularmente sensível a essa combinação.

É necessário cuidado especial ao administrar COSMEGEN<sup>®</sup> no período de dois meses da irradiação para o tratamento de tumor de Wilms localizado do lado direito, uma vez que hepatomegalia e níveis elevados de AST têm sido observados. De um modo geral, COSMEGEN<sup>®</sup> não deve ser administrado concomitantemente com a radioterapia no tratamento do tumor de Wilms, a menos que o benefício supere o risco.

Relatos indicam incidência aumentada de segundos tumores primários (incluindo leucemia) após o tratamento com radiação e agentes antineoplásicos tais como COSMEGEN<sup>®</sup>. Tratamentos com múltiplas modalidades criam a necessidade de observação cuidadosa a longo prazo dos sobreviventes de câncer.

**Uso na terapia de perfusão regional:** complicações da técnica de perfusão são relacionadas principalmente à quantidade de medicamento que escapa para a circulação sistêmica e pode consistir de depressão hematopoiética, absorção de produtos tóxicos provenientes da destruição massiva do tecido neoplásico, suscetibilidade aumentada a infecções, cicatrização de feridas prejudicada e ulceração superficial da mucosa gástrica. Outros efeitos adversos podem incluir edema da extremidade envolvida, dano aos tecidos moles da área perfundida e (potencialmente) trombose venosa.

**Testes laboratoriais:** tem-se relatado diversas anormalidades das funções renal, hepática e da medula óssea em pacientes com doença neoplásica recebendo COSMEGEN<sup>®</sup>. É aconselhável verificar os parâmetros das funções renal, hepática e da medula óssea freqüentemente.

COSMEGEN<sup>®</sup> pode interferir com os procedimentos de ensaio biológico para determinação do nível de medicamentos antibacterianos.

**Gravidez:** não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. COSMEGEN<sup>®</sup> só deve ser utilizado em gestantes quando os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto.

**Lactação:** não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno. Em razão do fato de muitos medicamentos serem excretados no leite materno e do potencial para reações adversas graves em lactentes com COSMEGEN<sup>®</sup>, deve-se decidir descontinuar o aleitamento e/ou a medicação, levando-se em consideração a importância desta para a mãe.

**Uso pediátrico:** a maior freqüência de efeitos tóxicos de COSMEGEN<sup>®</sup> em lactentes sugere que esta medicação deva ser administrada somente em crianças maiores de 6 a 12 meses.

**Uso em idosos:** Estudos clínicos com COSMEGEN<sup>®</sup> não incluíram número suficiente de pacientes com idade a partir de 65 anos para determinar se estes respondem de modo diferente que pacientes mais novos. No entanto, uma análise de estudos realizados por um grupo de pesquisas oncológicas norte-americano (ECOG), por um período de 13 anos, sugere que a administração de COSMEGEN<sup>®</sup> a pacientes idosos pode estar associada ao aumento de risco de mielossupressão, comparado a pacientes mais novos.

**Efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas:** Existem alguns efeitos associados com o produto que podem afetar alguns pacientes na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Não há estudos de COSMEGEN<sup>®</sup> (dactinomicina) administrado por vias não recomendadas. Portanto, para segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

COSMEGEN<sup>®</sup> é um medicamento classificado na categoria de risco D na gravidez.

**“Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.”**

## **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

### Idosos:

Estudos clínicos com COSMEGEN<sup>®</sup> não incluíram pacientes idosos (a partir de 65 anos de idade) suficientes para determinar se estes respondem de modo diferente do que pacientes mais jovens. No entanto, uma análise de estudos realizados por um grupo de pesquisas oncológicas norte-americano (ECOG), por um período de 13 anos, sugere que a administração de COSMEGEN<sup>®</sup> em paciente idosos pode estar associada ao aumento de risco de mielossupressão, comparado a pacientes mais jovens.

### Crianças:

A maior freqüência de efeitos tóxicos de COSMEGEN<sup>®</sup> em lactentes sugere que esta medicação deve ser administrada somente em crianças maiores de 12 meses. Doença venoclusiva (incluindo hepática) pode resultar em fatalidade particularmente em crianças menores de 48 meses.

### Lactação:

Não se sabe se este medicamento é excretado no leite materno. Em razão do fato de muitos medicamentos serem excretados no leite materno e do potencial para reações adversas graves em lactentes com COSMEGEN®, deve-se decidir descontinuar o aleitamento e/ou a medicação, levando-se em consideração a importância desta para a mãe.

### Testes laboratoriais:

Tem-se relatado diversas anormalidades das funções renal, hepática e da medula óssea em pacientes com doença neoplásica recebendo COSMEGEN®. É aconselhável verificar os parâmetros das funções renal, hepática e da medula óssea freqüentemente.

COSMEGEN® pode interferir com os procedimentos de ensaio biológico para determinação do nível de medicamentos antibacterianos.

### Interações Medicamentosas:

A interação do COSMEGEN® com outros medicamentos ainda não foi formalmente estabelecida. A literatura e os relatórios do banco de dados de segurança não sugerem uma interação clinicamente significativa entre o COSMEGEN® e outros medicamentos. A dactinomicina pode interferir com os procedimentos de bioensaio na determinação dos níveis dos medicamentos antibacterianos.

## **REAÇÕES ADVERSAS**

Efeitos tóxicos (exceto náusea e vômito) geralmente não se manifestam até 2 a 4 dias após o término de um ciclo de terapia e podem não ser máximos até que uma a duas semanas tenham se passado. Óbitos têm sido relatados; no entanto, as reações adversas são geralmente reversíveis com a interrupção da terapia. As reações adversas compreendem:

**Diversos:** mal-estar, fadiga, letargia, febre, mialgia, proctite, hipocalcemia, retardo de crescimento, infecção.

**Pulmão:** pneumonite.

**Oral:** queilite, disfagia, esofagite, estomatite ulcerativa, faringite.

**Gastrointestinal:** Anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, úlcera gastrointestinal. A náusea e os vômitos, que ocorrem logo nas primeiras horas após a administração, podem ser aliviadas através da administração de antieméticos.

**Hepático:** Toxicidade hepática incluindo ascites, hepatomegalia, doença venoclusiva do fígado, hepatite, anormalidades do teste da função hepática e insuficiência hepática com relatos de óbito. A doença venoclusiva do fígado, que pode ser associada ao distúrbio de coagulação intravascular e à falha múltipla dos órgãos, foi relatada nos pacientes que receberam COSMEGEN® como parte de um regime quimioterápico com vários medicamentos (vide precauções, Doença venoclusiva).

**Hematológicos:** anemia, chegando mesmo à anemia aplástica, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, reticulopenia, neutropenia e neutropenia febril. Contagens de plaquetas e de leucócitos devem ser realizadas freqüentemente para se detectar depressão hemopoiética grave. Se qualquer uma das contagens diminuir acentuadamente, o medicamento deve ser suspenso para permitir recuperação medular. Este processo leva, freqüentemente, até três semanas.

**Dermatológicas:** alopecia, erupções cutâneas, acne, reagudização de eritema ou aumento da pigmentação da pele irradiada anteriormente.

**Tecidos moles:** a dactinomicina é extremamente corrosiva. Se ocorrer extravasamento durante o uso intravenoso, ocorrerá grave lesão dos tecidos moles. Em pelo menos um caso, isto levou à contratura dos braços. Epidermólise, eritema e edema, às vezes graves, já foram relatados com perfusão regional de membros.

**Achados Laboratoriais:** muitas anormalidades das funções renal, hepática e da medula óssea foram relatadas em pacientes com doença neoplásica recebendo COSMEGEN®. Estas funções devem ser verificadas freqüentemente.

**“Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para a comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.”**

## **SUPERDOSE**

Há pouca informação quanto à superdosagem nos seres humanos. Os sintomas da superdosagem incluem náuseas, vômitos, diarreia, mucosite incluindo estomatite, úlcera gastrointestinal, problemas de pele incluindo exantema, descamação e epidermólise, depressão hemopoiética severa, doença venoclusiva, insuficiência renal aguda e morte. Não existem informações específicas sobre o tratamento de uma superdosagem com o COSMEGEN®. O tratamento é sintomático e de suporte. É aconselhável verificar a função renal, hepática e da medula óssea com freqüência.

## **ARMAZENAGEM**

COSMEGEN® deve ser armazenado em sua embalagem original a temperatura ambiente abaixo de 25°C. Protegido da luz e umidade.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D'Angio, G.J.; et al: Treatment of Wilms' Tumor: Results of the Third National Wilms' Tumor Study, *Cancer* 64: 349-360, 1989.
2. Crist, W.; et al: The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, *J. Clin. Oncol.* 13: 610-630, 1995.
3. Vugrin, D.; et al: VAB-6 Combination Chemotherapy in Disseminated Cancer of the Testis, *Ann. Intern. Med.* 95: 59-61, 1981.
4. Bosl, G.J.; et al: VAB-6: An Effective Chemotherapy Regimen for Patients With Germ-Cell Tumors, *J. Clin. Oncol.* 4: 1493-1499, 1986.
5. Craft, A.W.; et al: Long-Term Results from the First UKCCSG Ewing's Tumour Study (ET-1), *Eur. J. Cancer*, 33: 1061-1069, 1997.
6. Vietti, T.J.; et al: Multimodal Therapy in Metastatic Ewing's Sarcoma: An Intergroup Study, *Nat. Cancer Inst. Monogr.* 56: 279-284, 1981.
7. Rudolph, R.; Larson, D.L.: Etiology and Treatment of Chemotherapeutic Agent Extravasation Injuries: A Review, *J. Clin. Oncol.* 5: 1116-1126, 1987.
8. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs, NIH Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington DC 20402.
9. AMA Council Report, Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics, *JAMA*, 253: 1590-1592, 1985.
10. National Study Commission on Cytotoxic Exposure - Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis P. Jeffrey, ScD., Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.
11. Clinical Oncological Society of Australia, Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents, *Med. J. Australia* 1: 426-428, 1983.
12. Jones, R. B.; et al: Safe Handling of Chemotherapeutic Agents: A Report from the Mount Sinai Medical Center, Ca- A Cancer Journal for Clinicians, Sept/Oct, 258-263, 1983.
13. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs, *Am. J. Hosp. Pharm.* 47: 1033-1049, 1990.
14. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs (OSHA Work-Practice Guidelines), *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 53: 1669-1685, 1996.

- Nº de lote, data de fabricação e data de validade: vide embalagem externa.

Registro M.S. 1.5626.0014

Farmacêutica Responsável:

Patrícia Machado de Campos

CRF/RJ nº 9817

**Fabricado por: Merck & Co., INC.,**

770, Sumneytown Pike.

West Point, PA, 19486, E.U.A.

**Embalado por: Almac Pharma Services Limited.**

Seagoe Industrial Estate, Craigavon, CO Armagh,

BT63 5UA, United Kingdom.

**Importado por: Laboratórios Bagó Ltda**

Rua Cônego Felipe, nº 365, Rio de Janeiro – RJ – CEP: 22.713-010

CNPJ: 04.748.181/0001-90

Indústria Brasileira

Sob licença da Lundbeck Inc., Deerfield, IL 60015, U.S.A.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA  
USO RESTRITO A HOSPITAIS**

