



**COSMEGEN®**

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

Pó liófilo injetável

Dactinomicina 0,5 mg/ml

# **COSMEGEN®**

dactinomicina

## **APRESENTAÇÕES**

**COSMEGEN®** – Embalagens com frasco-ampola com pó liófilo injetável contendo 0,5 mg de dactinomicina.

## **USO INTRAVENOSO**

## **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada ml de COSMEGEN® contém:

dactinomicina..... 0,5 mg

Excipientes: manitol

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

COSMEGEN®, como parte de quimioterapia combinada e/ou esquemas de tratamento de modalidade múltipla, é destinado ao tratamento de tumor de Wilms, rabdomiossarcoma infantil, sarcoma de Ewing e carcinoma metastático não-seminomatoso dos testículos.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Foram realizados estudos com uma grande variedade de esquemas quimioterápicos com COSMEGEN® como agente único e em combinação. Uma vez que os esquemas quimioterápicos mudam constantemente, a decisão de utilizar COSMEGEN® 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® 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® no tumor de Wilms. O NWTS-3 avaliou 1.439 pacientes em vários esquemas incorporando COSMEGEN®. Esses esquemas incluíram outros quimioterápicos, tais como vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida e também radioterapia.

O estudo IRS-III, Terceiro Estudo Intergrupo em Rabdomiossarcoma, 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® 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®, 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®, em associação com vincristina, doxorrubicina, 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® 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®, 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.

### **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 Tumor 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.

### **3. 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  $^3\text{H}$ -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  $^3\text{H}$ -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.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

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

COSMEGEN® 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.

A maior freqüência de efeitos tóxicos de COSMEGEN® em lactentes sugere que esta medicação deva ser administrada somente em crianças maiores de 6 a 12 meses.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**  
**COSMEGEN® é um medicamento classificado na categoria de risco D na gravidez.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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 accidental 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 accidental 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 (vide Manuseio Especial). Se ocorrer extravasamento durante uso intravenoso, poderá haver lesão grave dos tecidos moles (vide Manuseio Especial).

Como todos os agentes antineoplásicos, COSMEGEN® é um medicamento tóxico, sendo necessária observação muito cuidadosa e frequente 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 anafilactoide.

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, diarreia 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®, causa eritema e vesiculação que progride mais rapidamente através dos estágios de “bronzeamento” 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® 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® e radiação forem utilizadas ou se o paciente for particularmente sensível a essa combinação.

É necessário cuidado especial ao administrar COSMEGEN® 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® 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®. 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®. É aconselhável verificar os parâmetros das funções renal, hepática e da medula óssea frequentemente. 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.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. COSMEGEN® é um medicamento classificado na categoria de risco D na gravidez.**

**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.

**Uso pediátrico:** a maior freqüência de efeitos tóxicos de COSMEGEN® em lactentes sugere que esta medicação deva ser administrada somente em crianças maiores de 6 a 12 meses. Doença venoclusiva (incluindo hepática) pode resultar em fatalidade particularmente em crianças menores de 48 meses.

**Uso em idosos:** Estudos clínicos com COSMEGEN® não incluíram número suficiente de pacientes com idade a partir de 65 anos para determinar se estes respondem de modo diferente 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® a pacientes idosos pode estar associada ao aumento de risco de mielossupressão, comparado a pacientes mais jovens.

**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.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Interação medicamento-medicamento**

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.

### **Interação medicamento-exame laboratorial**

A dactinomicina pode interferir com os procedimentos de bioensaio na determinação dos níveis dos medicamentos antibacterianos.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

COSMEGEN® deve ser armazenado em sua embalagem original a temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). Proteger 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.

Este medicamento é válido por 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Após preparo utilizar imediatamente, não guardar.**

### **Características organolépticas**

COSMEGEN® 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.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **Administração**

Reconstituir COSMEGEN® diretamente no frasco-ampola com capacidade de 3 ml, 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® 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 accidental. 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 accidental**

Se ocorrer contato accidental 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 accidental 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 (vide Posologia e Advertências).

### **Medidas em caso de extravasamento**

Cuidados na administração de COSMEGEN® vão reduzir as chances de infiltração perivenosa (vide 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 ocorrer, 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.

**Não há estudos de COSMEGEN® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via endovenosa.**

### **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 combinado 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, Rabdomiosarcoma 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, rabdomiosarcoma 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.

### **9. 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 aplásica, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, reticulopenia, neutropenia e neutropenia febril. Contagens de plaquetas e de leucócitos devem ser realizadas frequentemente 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, frequentemente, até três semanas.

**Infecções e Infestações:** septicemia (incluindo septicemia neutropênica) com desfecho fatal.

**Dermatológicas:** alopecia, erupções cutâneas, acne, eritema multiforme, reagudização de eritema ou aumento da pigmentação da pele irradiada anteriormente. Foram observadas necrólise epidérmica tóxica (NET) e síndrome de Stevens Johnson (SSJ) na experiência pós-comercialização.

**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 frequentemente.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Há pouca informação quanto à superdosagem nos seres humanos. Os sintomas da superdosagem incluem náuseas, vômitos, diarreia, mucosite incluindo estomatite, úlcera gastrointestinal, problemas graves de pele incluindo esfoliação da derme, exantema, descamação e epidermólise, depressão hemopoiética severa, doença venoclusiva, insuficiência renal aguda, septicemia (incluindo septicemia neutropênica) com desfecho fatal 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.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

Reg. MS 1.5626.0014

Farmacêutica Responsável: Juliana Couto Carvalho de Oliveira

CRF-RJ nº 19835

**Registrado e Importado por: Laboratórios Bagó do Brasil S.A.**

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

CNPJ: 04.748.181/0001-90

Indústria Brasileira

**Fabricado por: Baxter Oncology GmbH.,**

Kantstrasse 2, 33790 Halle / Westfalen, Alemanha.

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

Seagoe Industrial Estate, Craigavon, CO Armagh,

BT63 5UA, United Kingdom.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**USO RESTRITO A HOSPIITAIS**



PX 638/X

### **Histórico de alteração para a bula**

<b>Número do expediente</b>	<b>Nome do assunto</b>	<b>Data da notificação/petição</b>	<b>Data de aprovação da petição</b>	<b>Itens alterados</b>
-	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	02/09/2013	N/A	DIZERES LEGAIS