

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DACTINOMICINA
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable IV.
Fortaleza:	0,5 mg
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio ámbar.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S. A., República de Panamá.
Fabricante, país:	Korea United Pharm. Inc., Korea.
Número de Registro Sanitario:	M-09-220-L01
Fecha de Inscripción:	13 de noviembre de 2009.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Dactinomicina	0,5 mg
D-Manitol	20,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar y transportar de 2 a 8°C. Protégase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tumor de Wilms, corioepitelioma, mola hidatídica destructiva, rhabdomyosarcoma, cáncer testicular, sarcoma de Ewing, sarcoma botrioide y otros neoplasmas.

Contraindicaciones:

Pacientes con varicela (Puede ocurrir trastorno sistémico fetal).

Pacientes con herpes zoster.

Pacientes con infección severa (Puede ocurrir trastorno sistémico fetal).

Pacientes con infección aguda acompañada por rubeola.

Pacientes menores de 1 año de edad.

Pacientes que hayan tenido antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del fármaco.

Precauciones:

Dactinomicina debe emplearse solamente bajo la supervisión de médicos experimentados en la quimioterapia contra el cáncer.

Este fármaco es altamente tóxico y, tanto el polvo como la solución, deben manipularse y administrarse con cuidado.

Debe evitarse la inhalación del polvo o los vapores, así como el contacto con la piel y las membranas mucosas, especialmente las de los ojos. Si ocurre contacto accidental con los ojos, estos deben irrigarse inmediatamente con abundante agua y consultar con un oftalmólogo lo antes posible. Si ocurre contacto accidental con la piel, la parte afectada debe irrigarse inmediatamente con abundante agua durante 15 minutos al menos.

Como todos los agentes antineoplásicos, dactinomicina es un fármaco tóxico y debe tenerse cuidado de realizar observaciones frecuentes del paciente para la aparición de reacciones adversas. Estas reacciones pueden involucrar cualquier tejido del cuerpo, más comúnmente el sistema hematopoyético dando como resultado mielosupresión. De esta forma, durante la

terapia con dactinomicina no deben administrarse vacunas de virus vivos. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de reacción anafiláctica.

La enfermedad venosa oclusiva (principalmente hepática) puede ser fatal, particularmente en niños menores de 48 meses.

Se ha reportado incremento en la incidencia de toxicidad gastrointestinal y supresión medular cuando se administra dactinomicina con terapia de rayos-X.

Se debe tener especial precaución cuando se administra dactinomicina dentro de los dos meses de radiación para el tratamiento de tumor de Wilms, ya que se ha observado hepatomegalia y elevación de los niveles de SGOT.

La náusea y vómito debidos a dactinomicina hacen necesario administrar este fármaco de forma intermitente.

Es extremadamente importante observar al paciente todos los días para efectos tóxicos cuando se emplea quimioterapia combinada, debido a que ocasionalmente no se tolera un ciclo completo de terapia.

Si durante la terapia aparecen estomatitis, diarrea o depresión hematopoyética severa, estos fármacos deben discontinuarse hasta la recuperación del paciente.

Informes recientes indican un incremento en la incidencia de tumores primarios secundarios después del tratamiento con radiación y agentes antineoplásicos, tales como la dactinomicina. La terapia multi-modal crea la necesidad de poner atención en las observaciones a largo plazo de los sobrevivientes de cáncer.

Se han reportado numerosas anormalidades de las funciones renal, hepática y de la médula ósea en pacientes con enfermedad neoplásica que reciben dactinomicina. Es aconsejable chequear frecuentemente las funciones renal, hepática y medular.

Se ha reportado que la dactinomicina puede interferir con los procedimientos de bioensayo para la determinación de los niveles antibacterianos del fármaco.

Se ha valorado que la dactinomicina es un carcinógeno positivo en animales. Se han observado sarcomas locales en ratas y ratones después de repetir inyecciones intraperitoneales o subcutáneas.

Se ha demostrado que la dactinomicina es mutagénica en un número de sistemas de ensayo in vitro e in vivo, incluyendo fibroblastos y leucocitos humanos y células HELA. Se ha demostrado daño en el ADN y efectos citogenéticos en ratones y ratas.

Debe tenerse especial cuidado en manifestaciones o ingravescencia de infección y tendencia al sangramiento. Debe considerarse la influencia en las gónadas al utilizarse en niños o en pacientes en edad fértil.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Pacientes con trastorno hepático.

Pacientes con trastorno renal.

Pacientes con depresión de la médula ósea.

Pacientes con infección como complicación (La función inmunológica está deprimida por lo tanto, la infección puede empeorar).

Efectos indeseables:

Sistema nervioso: Pueden ocurrir hipernocia, dolor de cabeza, sensación de pesadez de la cabeza, malestar, fatiga, debilidad, adormecimiento de las extremidades, convulsión, mareos, aprehensión, raramente letargia.

Gastrointestinal: Anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, ulceración gastrointestinal, toxicidad hepática incluyendo ascitis, hepatomegalia, hepatitis y anormalidades de las pruebas de la función hepática. Náusea y vómito pueden ocurrir tempranamente en las primeras horas después de la administración, estas pueden aliviarse administrando antieméticos.

Respiratorio: Puede ocurrir neumonía.

Los efectos tóxicos (excepto náusea y vómito) generalmente no son aparentes hasta dos a cuatro días después de detener un ciclo de terapia.

Hematológico: Anemia, aún hasta el punto de anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombopenia, pancitopenia, reticulopenia. Los conteos de plaquetas y de células blancas deben realizarse diariamente para detectar depresión hematopoyética severa. Si ambos conteos disminuyen marcadamente, el fármaco debe detenerse para permitir la recuperación medular. Esto generalmente toma hasta tres semanas.

Dermatológico: Alopecia, erupciones de la piel, acné, intensificación de eritema o incremento de la pigmentación de la piel previamente irradiada.

Hepático: Hepatotoxicidad incluyendo ascitis, hepatomegalia, hepatitis y anomalías de las pruebas de función hepática, ocasionalmente puede ocurrir ictericia.

Renal: Trastorno renal, raramente puede ocurrir incremento de BUN.

Tejidos blandos: Dactinomicina es extremadamente corrosiva. Si durante el uso intravenoso ocurre extravasación, pueden ocurrir daños severos en los tejidos blandos. Por lo menos en un caso, esto ha conllevado a contractura de los brazos.

Hipersensibilidad: Ocasionalmente pueden ocurrir disnea y anafilaxia.

Otros: Pueden ocurrir hemorragia nasal, ocasionalmente malestar, mialgia, esputo cruento, hematoquesia, sonrojo, compresión del pecho, blefaredema, faringitis, proctitis e hipocalcemia.

Posología y método de administración:

Este fármaco es tóxico y la severidad de la toxicidad depende de la dosificación empleada. Por lo tanto, el fármaco debe administrarse en ciclos cortos.

Uso Intravenoso

La dosificación de dactinomicina depende de la tolerancia del paciente, el tamaño y la localización del neoplasma y del uso de otras formas de terapia. Pudiera ser necesario disminuir la dosis usual por debajo de las sugeridas cuando se emplea concomitantemente otra quimioterapia o rayos-X o se han utilizado previamente.

La dosificación para adultos o niños no debe exceder 15 µg (potencia) por kg o 0.4 – 0.6 mg (potencia)/m² de superficie corporal diariamente por vía intravenosa durante 5 días. Los cálculos de dosificación para pacientes obesos o edematosos deben ser en base del área superficial en un efecto para relacionar la dosificación con la masa corporal magra.

Adultos: La dosis usual en adultos es de 0.5 mg (potencia) diariamente por vía intravenosa por un máximo de cinco días.

Niños: En niños 15 µg (potencia) por kg de peso corporal por vía intravenosa diariamente durante cinco días. Un esquema alternativo es una dosis total de 2.5 mg (potencia)/m² de superficie corporal administrados por vía intravenosa durante un período de una semana.

Tanto en adultos como en niños debe administrarse un segundo ciclo después de haber transcurrido al menos tres semanas, siempre y cuando hayan desaparecido todos los signos de toxicidad.

Preparación de la Solución:

Reconstituir la dactinomicina añadiendo 1.1 mL de Agua para Inyección Estéril (sin preservio) utilizando precauciones asépticas. La solución de dactinomicina resultante debe contener, aproximadamente, unos 0.5 mg por mL.

Los productos parenterales deben inspeccionarse visualmente para partículas materiales y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. (Después de reconstituida, dactinomicina es una solución transparente de color amarillo dorado).

Una vez reconstituida, la solución de dactinomicina puede añadirse a soluciones de infusión de Dextrosa al 5 % Inyección o Inyección de Cloruro de Sodio, ya sea directamente o a la tubuladura de una infusión intravenosa en curso.

Aunque la solución reconstituida de dactinomicina es químicamente estable, el producto no contiene preservativo y puede ocurrir una contaminación microbiana accidental. Cualquier porción sin utilizar debe desecharse.

El empleo de agua que contenga preservativo (alcohol bencílico o parabenos) para reconstituir la dactinomicina puede dar lugar a la formación de un precipitado.

Se ha reportado la eliminación parcial de la dactinomicina presente en soluciones intravenosas por filtros de membrana de éster de celulosa utilizados en algunos filtros intravenosos en línea. Si el fármaco se administra directamente en la vena sin el empleo de una infusión, debe emplearse la "técnica de dos agujas".

Debido a que la dactinomicina es extremadamente corrosiva a los tejidos blandos, debe tenerse precaución para los materiales de esta naturaleza.

Reconstituir y extraer la dosis calculada del bulbo con una aguja estéril. Utilizar otra aguja estéril para la inyección directa a la vena. Desechar cualquier porción de la solución de dactinomicina sin utilizar.

Técnica de Aislamiento-Perfusión

Los esquemas de dosificación y la técnica en sí es la siguiente:

Extremidad inferior o pelvis: 50 µg (potencia) por kg de superficie corporal.

Extremidad superior: 35 µg (potencia) por kg de peso corporal.

Es aconsejable utilizar dosis inferiores en pacientes obesos o cuando se haya empleado previamente quimioterapia o radiación.

Las complicaciones de la técnica de perfusión están relacionadas principalmente en la cantidad de fármaco que escapa dentro de la circulación sistémica y que puede consistir en depresión hematopoyética, absorción de productos tóxicos a partir de la destrucción masiva del tejido neoplásico, incremento en la susceptibilidad a la infección, trastornos en la sanación de heridas y ulceración superficial de la mucosa gástrica. Otros efectos colaterales pueden incluir edema de la extremidad involucrada, daño a los tejidos blandos del área donde se realizó la perfusión y (potencialmente) trombosis venosa.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Dactinomicina potencia el efecto de la radioterapia provocando eritema y vesiculación, representando un serio problema cuando el área por irradiar incluye mucosas.

Uso en Embarazo y lactancia:

Se ha demostrado que la dactinomicina provoca malformaciones y embriotoxicidad en rata, conejo y hamster cuando se administra a dosis de 50 – 100 µg/kg por vía intravenosa (3 – 7 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dactinomicina debe utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

No se conoce si este fármaco se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y al riesgo potencial de reacciones adversas serias para los lactantes, debe considerarse si discontinuar el fármaco o la lactancia, tomando en consideración la importancia del fármaco para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Sobredosis:

Dactinomicina resultó letal a ratones y ratas a dosis intravenosas de 700 y 500 mcg/kg, respectivamente (aproximadamente 3.8 y 5.4 veces la dosis máxima diaria recomendada en humanos en base al área de superficie corporal, respectivamente).

Las manifestaciones de una sobredosis en pacientes incluyen náusea, vómito, diarrea, mucositis incluyendo estomatitis, ulceración gastrointestinal, trastornos de la piel incluyendo exantema, descamación y epidermolisis, depresión hematopoyética severa, enfermedad venosa oclusiva, fallo renal agudo y muerte. No hay información específica disponible en el

tratamiento de una sobredosis con dactinomicina. El tratamiento es sintomático y de soporte. Es recomendable chequear frecuentemente la integridad de la piel y la membrana mucosa, así como las funciones renal, hepática y de la médula ósea.

Propiedades farmacodinámicas:

Actinomicina D es un antibiótico altamente tóxico con propiedades antineoplásicas. Inhibe la proliferación de las células siendo no específico del ciclo celular formando un complejo estable con el DNA e interfiriendo con la síntesis del RNA dependiente del DNA.

La actinomicina D puede reforzar los efectos citotóxicos de la radioterapia y posee también acción inmunosupresora.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Después de su administración intravenosa actinomicina D es rápidamente distribuido y ampliamente ligado al tejido. Se metaboliza sólo en mínima parte y se elimina lentamente en orina y bilis. Aproximadamente 30% de la dosis administrada se recupera en orina y heces en el curso de una semana, la vida media terminal plasmática es de 36 horas. No atraviesa la barrera hematoencefálica, pero parece cruzar la placenta.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de noviembre 2014.