

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

COSMEGEN 0,5 mg polvere per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene: 0,5 mg di dactinomicina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Tumore di Wilms

Il tumore che più spesso risponde a COSMEGEN (dactinomicina), actinomicina D, è il tumore di Wilms.

Con dosi moderate di dactinomicina ed una radioterapia associata si possono ottenere miglioramenti transitori della sintomatologia obiettiva altrettanto efficaci e più prolungati di quelli ottenibili mediante somministrazioni separate delle due modalità terapeutiche in dosi più elevate. Anche le metastasi polmonari possono scomparire più rapidamente ed in modo più completo con la terapia di associazione. Nel trattamento del tumore di Wilms con la dactinomicina i risultati non sono tuttavia sempre soddisfacenti. Dopo una rapida riduzione iniziale delle dimensioni del tumore, la durata della remissione può essere di solo poche settimane, mentre successivi cicli di trattamento con la dactinomicina tendono ad essere meno efficaci.

##### Rabdomiosarcoma

Una regressione transitoria del tumore e favorevoli risultati nella sintomatologia soggettiva sono stati osservati con l'impiego della dactinomicina nel rabdomiosarcoma che, come la maggior parte dei sarcomi dei tessuti molli, è relativamente resistente alla radioterapia. Gli effetti terapeutici sono tuttavia meno costanti e meno notevoli che nel tumore di Wilms. Ciò nonostante, vale sempre la pena di usare COSMEGEN nel rabdomiosarcoma, soprattutto nei casi dimostratisi incurabili mediante terapia chirurgica o radioterapia. Infatti, la dactinomicina associata alla radioterapia può indurre una regressione del tumore sufficiente a permettere un'ampia e radicale ablazione. La radioterapia associata alla dactinomicina sembra potenziare l'efficacia del chemioterapico.

##### Tumore metastatico del testicolo non seminoma

Nel tumore metastatico del testicolo non seminoma (embrioma, teratocarcinoma, coriocarcinoma), l'impiego della dactinomicina insieme ad altri agenti antitumorali ha dato luogo ad una regressione da parziale a completa delle metastasi polmonari. Questa chemioterapia associata consisteva in dactinomicina ed in un alchilante unitamente, in alcuni casi, ad un antimetabolita. Concentrazioni inizialmente alte di gonadotropina corionica sono ritornate a livelli normali unitamente alla regressione del tumore. Gli effetti favorevoli in alcuni pazienti si sono protratti per 9-18 mesi ed oltre. In altri pazienti, tuttavia, le metastasi sono regredite solo parzialmente e, nonostante il proseguimento della chemioterapia, si è verificato il decesso.

##### Altre neoplasie

L'impiego della dactinomicina, per lo più abbinato alla radioterapia, è stato seguito dal miglioramento transitorio della sintomatologia obiettiva e dal sollievo della sintomatologia dolorosa e del disagio. La gamma degli effetti palliativi si estende da una temporanea inibizione nella crescita del tumore ad una considerevole, sebbene temporanea, regressione delle sue dimensioni.

Tra le malattie neoplastiche che hanno risposto in qualche misura in casi determinati, si annoverano il melanoma maligno ed il neuroblastoma.

#### COSMEGEN e radioterapia

Numerosi dati obiettivi suggeriscono che la dactinomicina potenzi gli effetti della radioterapia. La dactinomicina può risultare maggiormente efficace quando associata alla radioterapia.

Con l'associazione dactinomicina-radioterapia, la cute normale e la mucosa orale e faringea mostrano l'instaurazione precoce di un eritema. Una dose di radiazioni inferiore a quella abituale, se associata alla dactinomicina, determina eritema e vescicolazione che progrediscono più rapidamente attraverso le fasi della pigmentazione e della desquamazione. La scomparsa dell'eritema può verificarsi in 4-6 settimane anziché 2-3 mesi. L'eritema da precedente radioterapia può essere riacutizzato dalla somministrazione della sola dactinomicina, anche quando la radioterapia era stata somministrata molti mesi prima, e, in particolare quando l'intervallo di tempo tra queste due forme terapeutiche è breve. Il potenziamento dell'effetto della radiazione rappresenta un problema particolare quando la radioterapia coinvolge le membrane mucose. Quando l'irraggiamento sia diretto verso la nasofaringe, questa associazione può produrre una mucosite orofaringea grave.

Possono verificarsi gravi reazioni quando si somministrano alte dosi di dactinomicina e di radiazioni o quando il paziente sia particolarmente sensibile a questa terapia di associazione. A causa di tale effetto di potenziamento, il trattamento con dactinomicina può essere tentato nei tumori radiosensibili che non rispondono a dosi tollerabili di radioterapia. Può essere osservata una regressione obiettiva della dimensione del tumore e della sua attività con l'impiego di posologie inferiori e meglio tollerate di entrambi questi tipi di terapia.

#### COSMEGEN e tecnica di perfusione

La dactinomicina, da sola o associata ad altri agenti antineoplastici, è stata somministrata anche mediante la tecnica della perfusione isolata, sia come trattamento palliativo che come coadiuvante nella resezione chirurgica dei tumori. Certi tumori considerati resistenti alla chemioterapia e alla radioterapia possono rispondere quando il farmaco viene somministrato con la tecnica della perfusione. Le neoplasie in cui la dactinomicina è stata sperimentata con tale tecnica comprendono vari tipi di sarcomi, carcinomi e adenocarcinomi. In alcuni casi i tumori sono regrediti, la sintomatologia dolorosa è migliorata per periodi variabili ed è stato possibile procedere all'intervento chirurgico.

In altri casi, invece, i risultati sono stati meno favorevoli. Comunque, in casi specifici, il farmaco somministrato per perfusione può indurre un effetto palliativo più sensibile che se somministrato per via sistemica.

La somministrazione della dactinomicina mediante la tecnica della perfusione isolata offre determinati vantaggi, purché la dispersione del farmaco attraverso il circolo generale in altre regioni del corpo sia minima. Con questa tecnica, il farmaco è in costante contatto con il tumore per tutta la durata del trattamento.

La dose può essere aumentata molto al di sopra di quella impiegata per via sistemica, di norma senza un aumento del pericolo di effetti tossici. Limitato ad una parte isolata, il farmaco non dovrebbe interferire con i meccanismi di difesa del paziente. L'assorbimento sistemico dei prodotti tossici del tessuto neoplastico può essere ridotto al minimo eliminando il liquido di perfusione al termine del procedimento.

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Le reazioni tossiche dovute alla dactinomicina sono frequenti e possono essere gravi, il che limita in molti casi la posologia da somministrarsi. La gravità degli effetti tossici è tuttavia molto variabile e dipende solo in parte dalle dosi impiegate. Il farmaco deve essere somministrato in cicli brevi.

### Impiego per via endovenosa

La posologia della dactinomicina varia in rapporto al grado di tolleranza del paziente, alla dimensione e alla localizzazione della neoplasia e all'impiego di altre forme di terapia. La riduzione delle dosi abituali indicate più avanti può rendersi necessaria quando vengono impiegati altri chemioterapici o la radioterapia contemporaneamente o quando sono stati impiegati in precedenza.

Una maggiore frequenza di effetti tossici dovuti alla dactinomicina è stata osservata nei bambini. Il rischio di eventi avversi (inclusa la malattia veno-occlusiva epatica) risulta particolarmente elevato nei bambini di età inferiore ai 12 mesi ai quali il farmaco non deve essere somministrato, se non dopo accurata valutazione del rapporto beneficio/rischio e di eventuali possibili alternative terapeutiche.

Il dosaggio di COSMEGEN viene calcolato in microgrammi (mcg). La posologia per ogni ciclo di 2 settimane, nella popolazione adulta o pediatrica, non deve superare i 15 mcg/kg/die ovvero i 400-600 mcg/m<sup>2</sup> di superficie corporea per via endovenosa al giorno, per cinque giorni. Il calcolo della posologia in caso di pazienti obesi o edematosi deve avvenire sulla base della superficie corporea, nel tentativo di correlare la posologia alla massa magra.

COSMEGEN può essere utilizzato in monoterapia o come componente di un'ampia varietà di regimi polichemioterapici. Poiché i regimi terapeutici sono in costante evoluzione, la somministrazione e la scelta dello schema posologico devono essere sotto il diretto controllo di medici esperti nel trattamento delle patologie oncologiche. I regimi suggeriti di seguito si basano su un esame della letteratura più recente in materia di terapia con COSMEGEN e si riferiscono a un singolo ciclo.

### Tumore di Wilms

Regimi con dose singola elevata (PI: "pulse intensive") di 45 mcg/kg per via endovenosa, somministrati secondo vari schemi posologici e in varie associazioni con altri agenti chemioterapici. Sebbene siano stati inoltre utilizzati regimi con dose standard suddivisa (STD) di 15 mcg/kg per via endovenosa al giorno, per cinque giorni, somministrati secondo vari schemi posologici e in varie associazioni con altri agenti chemioterapici, la dose singola elevata è raccomandata.

### Rabdomiosarcoma

Regimi di 15 mcg/kg per via endovenosa al giorno, per cinque giorni, somministrati secondo vari schemi posologici e in varie associazioni con altri agenti chemioterapici.

### Tumore metastatico del testicolo non seminoma

1000 mcg/m<sup>2</sup> per via endovenosa il 1° giorno, come parte di un regime di associazione con ciclofosfamida, bleomicina, vinblastina e cisplatino.

### Tecnica di perfusione isolata

Gli schemi posologici e la tecnica stessa variano da uno sperimentatore all'altro; per i dettagli si consiglia quindi di consultare la letteratura in merito.

In genere, vengono consigliate le seguenti dosi:

- 0,05 mg per kg di peso corporeo per gli arti inferiori e la regione pelvica

- 0,035 mg per kg di peso corporeo per gli arti superiori.

Nei pazienti obesi, o quando siano state precedentemente impiegate la chemioterapia o la radioterapia, può essere opportuno adottare dosi più basse.

Le complicanze della tecnica di perfusione si verificano soprattutto in relazione alla quantità del farmaco che può sfuggire nel circolo sistemico e possono manifestarsi in depressione dell'emopoiesi, assorbimento di prodotti tossici derivanti dalla distruzione massiva dei tessuti neoplastici, aumentata tendenza a contrarre infezioni, difficoltà di cicatrizzazione e ulcerazione superficiale della mucosa gastrica.

Altri effetti collaterali possono comprendere edema dell'estremità interessata, danno ai tessuti molli della regione perfusa e (potenzialmente) trombosi venosa.

Per le istruzioni sulla preparazione della soluzione e lo smaltimento del prodotto inutilizzato, vedere la sezione 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

*COSMEGEN in associazione ad altri agenti antineoplastici:*

I seguenti schemi posologici per gli adulti riguardanti l'impiego della dactinomicina in associazione al clorambucile (un alchilante) ed il metotrexate (un antimetabolita) si basano sugli studi condotti da un gruppo di ricercatori che hanno impiegato questa associazione nel trattamento del coriocarcinoma. Il clorambucile (10 mg) ed il metotrexate (5 mg) vengono somministrati per via orale ogni giorno per 16-25 giorni. La dactinomicina viene somministrata per via endovenosa per cinque giorni consecutivi ad una posologia giornaliera di 0,5 mg a partire dal 3° giorno dall'inizio della terapia con il clorambucile ed il metotrexate. Alla dodicesima e ventunesima giornata si iniziano due ulteriori cicli di terapia con la dactinomicina della durata di 5 giorni ciascuno. La malattia può effettivamente mostrare sintomi di aggravamento durante le prime due settimane della terapia di associazione. Con l'impiego continuato di questi farmaci si può tuttavia riscontrare un miglioramento della sintomatologia, sia soggettiva che obiettiva, una volta completato un ciclo terapeutico della durata di 25 giorni.

La nausea ed il vomito dovuti alla dactinomicina rendono necessaria la somministrazione intermittente del farmaco ed è estremamente importante mantenere il paziente sotto controllo giornaliero per rilevare eventuali effetti collaterali tossici quando si impiega la chemioterapia multipla sopra descritta, dato che in alcuni casi il paziente non tollera un ciclo completo di terapia. Se nel corso del trattamento si manifestano stomatite, diarrea o grave depressione dell'emopoiesi, è consigliabile sospendere la somministrazione di questi farmaci sino alla scomparsa dei disturbi. La terapia di mantenimento (che consiste in un ciclo di sette giorni con clorambucile e metotrexate e in un ciclo di 5 giorni con dactinomicina a partire dal terzo giorno) viene effettuata una volta ogni due settimane per due cicli, una volta al mese sino alla remissione della sintomatologia obiettiva, e in seguito una volta ogni due mesi.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Se la dactinomicina viene somministrata nel corso di una infezione da varicella o da herpes zoster o nel periodo immediatamente precedente o successivo, la malattia può generalizzarsi in forma molto grave, talvolta con esito letale.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Per ricostituire COSMEGEN aggiungere 1,1 ml di acqua sterile per uso iniettabile (senza sostanze conservanti) attenendosi alle precauzioni necessarie per la asepsi.

La soluzione di dactinomicina, una volta ricostituita, può essere aggiunta, sia direttamente che mediante immissione nel tubo di una fleboclisi già avviata, a soluzioni per infusione di destrosio iniettabile al 5% o di cloruro di sodio iniettabile. Poiché la dactinomicina è estremamente corrosiva per i tessuti molli, il farmaco è per esclusivo uso endovenoso. Debbono essere osservate tutte le precauzioni usuali per sostanze di questo tipo. Quando il farmaco venga introdotto direttamente in vena senza l'impiego di una infusione è opportuno adottare la tecnica dei due aghi.

La ricostituzione ed il prelievo dal flaconcino della dose stabilita devono essere effettuati con un ago sterile. Per l'iniezione diretta in vena, si impiega un secondo ago sterile.

Eliminare le eventuali rimanenze della dactinomicina non usata.

Questo prodotto, come del resto la maggior parte dei farmaci antitumorali ed immunosoppressori, ha dimostrato proprietà cancerogena negli animali in particolari condizioni sperimentali.

Come tutti gli agenti antineoplastici, la dactinomicina è un farmaco tossico, per cui è necessario sottoporre il paziente ad accurati e frequenti controlli per l'accertamento di eventuali effetti collaterali.

Tali reazioni possono interessare qualsiasi tessuto del corpo, ma più comunemente il sistema ematopoietico, causando una mielosoppressione. I vaccini da virus vivi non dovrebbero essere somministrati come tali durante terapia con COSMEGEN.

E' da tenere presente la possibilità di reazioni anafilattoidi.

In pazienti affetti da neoplasie e trattati con dactinomicina sono state riscontrate varie anomalie nella funzione renale, epatica e del midollo osseo. E' pertanto consigliabile effettuare frequenti controlli di queste funzioni. Un'aumentata incidenza di effetti tossici al livello gastrointestinale e di soppressione del midollo sono state segnalate in casi in cui la dactinomicina era somministrata in associazione alla radioterapia.

COSMEGEN dovrebbe essere somministrato soltanto sotto il controllo di un medico che abbia esperienza in chemioterapia antineoplastica. Stante le proprietà tossiche della dactinomicina (ad esempio, effetto corrosivo, carcinogeno, mutageno e teratogeno), dovrebbero essere attentamente messe in opera e seguite particolari procedure per la sua manipolazione.

Questo farmaco è altamente tossico e quindi sia la polvere che la soluzione dovrebbero essere maneggiate e somministrate con cura.

Deve essere evitata l'inalazione di polvere o vapori, ed il contatto con la pelle o con le mucose in particolare quelle oculari.

Se si verifica un contatto accidentale con gli occhi è necessaria immediatamente una copiosa irrigazione con acqua, soluzione salina normale o soluzione oftalmica salina bilanciata irrigando per almeno 15 minuti; inoltre, si deve immediatamente consultare un oculista. Dopo un accidentale contatto con la cute la parte interessata dovrà essere immediatamente lavata con una copiosa quantità di acqua per almeno 15 minuti mentre si rimuovono i vestiti e le scarpe contaminati. Un medico dovrebbe essere immediatamente avvertito. I capi contaminati dovrebbero essere distrutti e le scarpe completamente pulite prima di un nuovo loro uso.

In caso di fuoriuscita vasale in corso di somministrazione endovenosa potrebbero verificarsi danni gravi ai tessuti molli.

Particolarmente nei bambini più piccoli di 48 mesi, la malattia veno-occlusiva (primariamente di origine epatica) potrebbe risultare fatale (vedi Effetti non desiderati, epatici).

Particolare precauzione è necessaria quando la dactinomicina è somministrata nei primi due mesi dopo radioterapia per il trattamento del tumore di Wilms localizzato nella parte destra dell'organismo, poiché sono stati riscontrati alti livelli di AST e epatomegalia. In generale, COSMEGEN non dovrebbe essere co-somministrato alla radioterapia nel trattamento del tumore di Wilms a meno che il beneficio superi il rischio.

Alcuni dati suggeriscono un incremento nella incidenza di un secondo tumore primitivo (compresa la leucemia), a seguito di trattamenti con radioterapia e agenti antineoplastici, come COSMEGEN. Tali politerapie necessitano di una attenta osservazione dei pazienti sopravvissuti a lungo termine.

Somministrare il farmaco in maniera intermittente per evitare l'insorgenza di nausea e vomito. Quando si adotti una chemioterapia multipla è estremamente importante osservare giornalmente il paziente per evidenziare effetti collaterali tossici, in quanto, occasionalmente, può non essere tollerato un ciclo completo di terapia.

Se durante la terapia si osservano stomatite, diarrea o una grave depressione ematopoietica, questi farmaci dovrebbero essere sospesi fino a che il paziente non si sia ristabilito.

Gli studi clinici effettuati con COSMEGEN non includono un numero sufficiente di pazienti con età di 65 anni o più per stabilire se tale fascia di età risponde diversamente dai soggetti più giovani. Altre esperienze cliniche non hanno identificato differenze di risposta tra soggetti anziani e pazienti più giovani. Tuttavia, una meta-analisi pubblicata di tutti gli studi realizzati dall' "Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)" in un periodo di 13 anni ha suggerito che la somministrazione di COSMEGEN in pazienti anziani potrebbe essere associata a un aumentato rischio di mielosoppressione rispetto ai pazienti più giovani.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

COSMEGEN può interferire con i saggi biologici per la determinazione dei livelli di farmaci antibatterici.

Non si conoscono interazioni medicamentose con questo farmaco.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

##### *Gravidanza*

Sono state riscontrate malformazioni ed embriotossicità nel ratto, nel coniglio e nel criceto dopo somministrazione endovenosa di 50-100 mcg/kg (dosi 3-7 volte la dose massima raccomandata per l'uomo).

Non ci sono adeguati e ben controllati studi sulle donne in gravidanza. COSMEGEN dovrebbe essere usato durante la gravidanza soltanto se il potenziale beneficio giustifichi il potenziale rischio al feto.

##### *Allattamento*

Non è noto se il farmaco venga escreto nel latte umano. Poiché molti farmaci sono escreti nel latte umano e a causa di potenziali effetti collaterali gravi dovuti a COSMEGEN, nei bambini allattati al seno, dovrebbe essere deciso se sospendere l'allattamento o il farmaco, tenendo conto dell'importanza del farmaco per la madre.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Vi sono effetti collaterali associati con questo medicinale che potrebbero interferire sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari (Vedere la paragrafo 4.8, Effetti indesiderati).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti tossici (fatta eccezione per la nausea e il vomito) non si manifestano in genere prima che siano trascorsi 2-4 giorni dal termine di un ciclo terapeutico e talora raggiungono la loro massima intensità solo dopo una o due settimane.

Si sono verificati casi con esito letale. In genere, gli effetti collaterali sono però reversibili con la sospensione della terapia. Essi comprendono:

*Infezioni ed infestazioni:* infezioni, faringite, sepsi (anche sepsi neutropenica) con esito fatale.

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione:* anoressia, ipocalcemia.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:* polmonite.

*Patologie gastrointestinali:* nausea, vomito, dolori addominali, diarrea, ulcerazioni gastrointestinali, cheilite, disfagia, esofagite, proctite, stomatite ulcerosa. La nausea ed il vomito, che si manifestano precocemente poche ore dopo la somministrazione, possono essere attenuati somministrando farmaci antiemetici.

*Patologie epatobiliari:* tossicità epatica, che comprende ascite, insufficienza epatica anche fatale, epatomegalia, epatite ed alterazioni nei test di funzionalità epatica. Una sindrome veno-occlusiva epatica, che può associarsi a coagulazione intravasale disseminata ed insufficienze d'organo multiple, è stata segnalata in pazienti che ricevono COSMEGEN come parte di un regime di politerapia chemioterapica, particolarmente in pazienti di età inferiore a 12 mesi (vedere la paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

*Patologie del sistema emolinfopoietico:* anemia, che può raggiungere il livello di anemia aplastica, agranulocitosi, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, reticolocitopenia, neutropenia, neutropenia febbrile. Il conteggio delle piastrine e dei globuli bianchi deve essere effettuato ogni giorno al fine di determinare immediatamente eventuali depressioni gravi del sistema emopoietico. Qualora uno di tali conteggi indicasse una netta diminuzione è consigliabile sospendere la somministrazione del farmaco per consentire il ripristino della funzione del midollo osseo, che richiede spesso fino a tre settimane.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:* alopecia, eruzioni cutanee, acne, eritema multiforme, esacerbazioni di eritemi o aumentata pigmentazione su superfici cutanee precedentemente irradiate. Durante l'esperienza post-marketing sono stati osservati casi di necrolisi epidermica tossica (TEN) e di sindrome di Stevens-Johnson (SJS).

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:* mialgia.

*Esami diagnostici:* nei pazienti con malattie neoplastiche in terapia con COSMEGEN sono state osservate numerose alterazioni della funzionalità renale, epatica e del midollo osseo. Le funzionalità renali, epatiche e del midollo osseo dovrebbero essere esaminate con frequenza.

*Patologiche sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:* senso di malessere, stanchezza, letargia, febbre, ritardo di crescita. La dactinomicina ha un'azione estremamente corrosiva nei confronti dei tessuti molli. Nell'eventualità di uno stravasamento in corso di somministrazione endovenosa i tessuti molli subirebbero danni gravi. In almeno un caso ciò ha provocato la contrattura degli arti superiori. Epidermolisi, eritema ed edema, a volte gravi, sono stati riportati in pazienti sottoposti a perfusione regionale degli arti.

#### **4.9 Sovradosaggio**

La DL<sub>50</sub> per somministrazione endovenosa nel ratto è di 460 mcg/kg.

Le manifestazioni di sovradosaggio comprendono nausea, vomito, diarrea, mucosite, inclusa la stomatite, ulcera gastrica, gravi disordini della cute, inclusi esfoliazione, esantema, desquamazione e epidermolisi, depressione ematopoietica grave, malattia veno-occlusiva, insufficienza renale acuta, sepsi (anche sepsi neutropenica) con esito fatale e morte. Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento di un sovradosaggio con COSMEGEN. Il trattamento è sintomatico e di supporto. E' consigliabile esaminare frequentemente la cute e l'integrità delle mucose come anche la funzionalità renale, epatica e del midollo osseo.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

**Categoria terapeutica: Antineoplastici Codice ATC: L01DA01**

La dactinomicina fa parte del gruppo delle actinomicine, antibiotici prodotti da varie specie di *Streptomyces*. La dactinomicina è il componente principale del complesso di actinomicine prodotte dallo *Streptomyces parvullus*.

A differenza delle altre specie di *Streptomyces*, questo microorganismo produce una sostanza essenzialmente pura, che contiene solo tracce di composti analoghi, che si differenziano per il loro contenuto di aminoacidi delle catene peptidiche. In generale, le actinomicine esplicano un'azione inibitrice sui batteri gram-positivi e gram-negativi e su alcuni funghi. Le caratteristiche tossiche delle actinomicine (compresa la dactinomicina), in relazione alla loro attività antibatterica, sono tuttavia tali da precluderne l'impiego quali antibiotici nel trattamento delle malattie infettive. Le actinomicine, per le loro proprietà citotossiche, esplicano un effetto antineoplastico che è stato dimostrato sperimentalmente su animali in cui erano stati innestati vari tipi di tumori. Il loro impiego nel trattamento palliativo di alcuni tipi di cancro si basa appunto sulla detta azione citotossica.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Risultati di uno studio in pazienti con melanoma maligno, indicano che la dactinomicina è in minima parte metabolizzata, è concentrata nelle cellule nucleate e non supera la barriera emato-encefalica. In una settimana, circa il 30% della dose si ritrovava nelle urine e nelle feci. L'emivita plasmatica terminale della radioattività fu circa di 36 ore.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi sull'animale hanno dimostrato che la dactinomicina può risultare corrosiva per la cute, irritante per gli occhi e le mucose del tratto respiratorio ed estremamente tossica per via orale. Il farmaco si è anche dimostrato cancerogeno, mutageno, embriotossico e teratogeno.

# **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Mannitolo.

## **6.2 Incompatibilità**

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare. Conservare il flaconcino nella confezione esterna originale per tenerla al riparo dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

La specialità è confezionata in flaconcino di vetro giallo tipo I USP. Le fiale sono chiuse con tappo in gomma atossica e sigillate con capsula di alluminio.

1 flaconcino da mg 0,5

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Prima della somministrazione i prodotti per via parenterale dovrebbero essere ispezionati visivamente per accertare l'assenza di sostanze particolate ed alterazioni del colore, se la soluzione ed il contenitore lo permettono. Quando ricostituito, COSMEGEN è una soluzione limpida di color oro.

Per la ricostituzione di COSMEGEN, aggiungere 1.1 ml di acqua sterile per uso iniettabile (senza conservanti) attenendosi alle precauzioni necessarie per l'asepsi. La soluzione risultante di dactinomicina conterrà circa 500 mcg (0,5 mg) per ml. La soluzione di COSMEGEN, una volta ricostituita, può essere aggiunta alle soluzioni per infusione di destrosio iniettabile 5% o sodio cloruro iniettabile, sia direttamente sia dalla linea di infusione endovenosa già in uso. Benché COSMEGEN, una volta ricostituito, sia chimicamente stabile, il prodotto non contiene conservanti e potrebbe

verificarsi una contaminazione microbica fortuita. Eliminare le eventuali rimanenze del medicinale non usate. L'impiego di acqua per soluzioni iniettabili contenente conservanti (alcol benzilico o paraben) per la ricostituzione di COSMEGEN, può causare la formazione di un precipitato.

Gli studi effettuati sulla dactinomicina sotto forma di polvere liofilizzata per soluzione iniettabile dimostrano che il prodotto farmaceutico diluito a concentrazioni di 10 mcg/ml o superiori in acqua per iniezione, soluzione salina 0,9% o destrosio 5% in contenitori per infusione in vetro o PVC è stabile per un periodo massimo di 10 ore se conservato a temperatura ambiente. Il prodotto farmaceutico diluito a concentrazioni inferiori a 10 mcg/ml e conservato a temperatura ambiente ha esibito un'efficacia significativamente inferiore. Pertanto si raccomanda soltanto la somministrazione di prodotto farmaceutico diluito a concentrazioni superiori a 10 mcg/ml e conservato non oltre 10 ore a temperatura ambiente.

Sono stati riferiti casi di rimozione parziale di dactinomicina da soluzioni per endovena ad opera delle membrane filtranti di estere di cellulosa impiegate in alcuni filtri in linea.

#### *Manipolazione Particolare*

A causa delle proprietà tossiche del medicinale, si raccomanda di osservare tutte le precauzioni appropriate, compreso l'uso di apparati di sicurezza idonei, nella preparazione di COSMEGEN per somministrazione parenterale. L'inalazione di polvere o vapori e il contatto con la pelle o membrane mucose in special modo quella degli occhi devono essere evitate. Si deve evitare l'esposizione durante la gravidanza. Si raccomanda che la preparazione dei medicinali antineoplastici iniettabili sia effettuata in un ambiente a sicurezza biologica dotato di flusso laminare di Classe II. Il personale addetto alla preparazione dei medicinali appartenenti a questa categoria dovrebbe indossare guanti impermeabili chimico-resistenti, occhiali di protezione, indumenti protettivi esterni e copri scarpa. Si dovrebbero usare altri indumenti protettivi in base al compito assegnato (ad esempio, camice senza maniche, grembiule, indumenti usa e getta) al fine di evitare il contatto con la superficie cutanea esposta e l'inalazione di vapori e polveri. Per eliminare indumenti potenzialmente contaminati dovrebbero essere usate tecniche idonee.

Sono state pubblicate, e dovrebbero essere attentamente considerate, numerose linee guida per la corretta manipolazione e smaltimento dei medicinali antineoplastici.

#### *Misure da attuare in caso di contatto accidentale*

Se dovesse verificarsi un contatto accidentale con gli occhi è necessaria una copiosa irrigazione per almeno 15 minuti con acqua, soluzione salina normale o con una soluzione oftalmica salina equilibrata, ed occorre immediatamente consultare un oculista. Dopo un contatto accidentale con la cute, l'area coinvolta dovrà essere immediatamente irrigata con una copiosa quantità d'acqua per almeno 15 minuti mentre si rimuovono gli indumenti e le scarpe contaminati. Si deve immediatamente consultare un medico. I vestiti contaminati dovranno essere distrutti e le scarpe dovranno essere pulite accuratamente prima del loro riutilizzo. (Vedi Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e Posologia e Modo di somministrazione).

#### *Misure da adottare in caso di travaso vascolare*

Una attenta somministrazione di COSMEGEN riduce la possibilità di infiltrazione perivenosa (Vedi Avvertenze speciali e precauzioni di impiego ed Effetti Indesiderati). Tale cura può anche diminuire l'incidenza di reazioni avverse locali come orticaria e striature eritematose. Dopo somministrazione endovenosa di COSMEGEN, il travaso vascolare può verificarsi con o senza la presenza di bruciore o sensazione pungente, anche se il sangue defluisce correttamente all'aspirazione con l'ago di infusione. Se vi sono segni o sintomi di travaso vascolare, l'iniezione o infusione dovrebbe essere immediatamente terminata e iniziata nuovamente in un'altra vena. Se vi sono segni di travaso, una applicazione intermittente di ghiaccio sull'area interessata per 15 minuti 4 volte al giorno per 3 giorni potrebbe risultare utile. Non sono stati chiaramente dimostrati eventuali benefici della somministrazione locale di farmaci. In ragione della natura progressiva delle reazioni di travaso

vascolare, viene raccomandata una attenta osservazione ed un consulto di chirurgia plastica. La formazione di vescicole, ulcere e/o un dolore persistente costituiscono indicazione per un'ampia escissione chirurgica seguita da un trapianto cutaneo a tutto spessore.

**Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.**

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Recordati Rare Diseases  
Immeuble Le Wilson  
70 avenue du Général de Gaulle  
92800 Puteaux  
Francia

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

1 flaconcino da 0,5 mg AIC n. 022738013

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Maggio 1973 / Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del