

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	DACTINOMICINA 0,5 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para inyección IV.
<b>Fortaleza:</b>	0,5 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 vial de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	MANA PHARMA, S.L., Madrid, España.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	KWALITY PHARMACEUTICALS LIMITED, Distrito Kangra (HP), India. Producto Terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	040-23D2
<b>Fecha de Inscripción:</b>	12 de octubre de 2023.
<b>Composición:</b>	
Cada vial contiene:	
Dactinomicina	0,5 mg
Manitol	100,0 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

La 'Dactinomicina Inyectable' es un antibiótico antineoplásico citotóxico con propiedades inmunosupresoras.

La inyección de dactinomicina como parte de una quimioterapia combinada y/o un régimen de tratamiento multimodal, está indicada para el tratamiento del tumor de Wilms, el rhabdomyosarcoma infantil, el sarcoma de Ewing y el cáncer testicular metastásico no seminomatoso.

'Dactinomicina Inyectable' está indicada como agente único, o como parte de un régimen de quimioterapia combinada, para el tratamiento de la enfermedad trofoblástica gestacional.

La inyección de dactinomicina como componente de la perfusión regional en combinación con melfalán, está indicada para el tratamiento del melanoma metastásico localmente recurrente o locorregional.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquier componente de este producto.

Uso en pacientes con varicela o herpes zoster. La 'Dactinomicina Inyectable' no debe administrarse en el momento de la infección con varicela o herpes zoster o cerca de ese momento debido al riesgo de enfermedad generalizada grave, que puede causar la muerte.

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

'Dactinomicina Inyectable' debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de un agente quimioterapéutico contra el cáncer. Debido a las propiedades tóxicas de la dactinomicina (p. ej., corrosividad, carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad), se deben revisar los procedimientos especiales de manipulación antes de la manipulación y seguirlos diligentemente.

'Dactinomicina Inyectable' es ALTAMENTE TÓXICA y tanto el polvo como la solución deben manipularse y administrarse con cuidado. Desde

'Dactinomicina Inyectable' es extremadamente corrosiva para los tejidos blandos, está diseñada para uso intravenoso. Debe evitarse la inhalación de polvo o vapores y el contacto con la piel o las mucosas, especialmente las de los ojos. Se debe usar el equipo de protección adecuado al manipular la 'Inyección de dactinomicina'.

En caso de contacto accidental con los ojos, se debe instituir inmediatamente una irrigación copiosa durante al menos 15 minutos con agua, solución salina normal o una solución de irrigación oftálmica equilibrada con sal, seguida de una consulta oftalmológica inmediata.

En caso de contacto accidental con la piel, la parte afectada debe irrigarse inmediatamente con abundante agua durante al menos 15 minutos mientras se quita la ropa y los zapatos contaminados. Se debe buscar atención médica de inmediato. La ropa contaminada debe destruirse y los zapatos deben limpiarse a fondo antes de volver a usarlos ver 6.6 (Instrucciones de uso/manejo).

Si se produce una extravasación durante el uso intravenoso, pueden producirse daños graves en los tejidos blandos (ver 6.6 'Instrucciones de uso/manejo').

La inyección de dactinomicina como todos los agentes antineoplásicos, es un fármaco tóxico y es necesaria una observación muy cuidadosa y frecuente del paciente para detectar reacciones adversas. Estas reacciones pueden involucrar cualquier tejido del cuerpo, más comúnmente el sistema hematopoyético, lo que resulta en mielosupresión.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de una reacción anafilactoide .

Es extremadamente importante observar al paciente diariamente en busca de efectos secundarios tóxicos cuando se emplea la terapia combinada, ya que en ocasiones no se tolera un ciclo completo de terapia. Si aparecen estomatitis, diarrea o depresión hematopoyética grave durante el tratamiento, estos medicamentos deben suspenderse hasta que el paciente se haya recuperado.

**Enfermedad veno -oclusiva**

La enfermedad veno-oclusiva (principalmente hepática) puede causar la muerte, particularmente en niños menores de 48 meses (ver 4.8 'Reacciones adversas, Trastornos gastrointestinales').

**'Dactinomicina Inyectable' y radioterapia**

Se ha informado una mayor incidencia de toxicidad gastrointestinal y supresión de la médula ósea con la terapia combinada que incorpora 'Dactinomicina Inyectable' y radiación. Además, la piel normal, así como la mucosa bucal y faríngea, pueden mostrar

eritema temprano. Una dosis de radiación más pequeña de lo habitual administrada en combinación con 'Dactinomicina Inyectable' provoca eritema y formación de vesículas, que progresan más rápidamente a través de las etapas de bronceado y descamación. La curación puede ocurrir en cuatro a seis semanas en lugar de dos a tres meses. El eritema de la radioterapia previa puede reactivarse con la

'Dactinomicina Inyectable' sola, incluso cuando la radioterapia se administró muchos meses antes, y especialmente cuando el intervalo entre las dos formas de terapia es breve. Esta potenciación del efecto de la radiación representa un problema especial cuando la radioterapia involucra la membrana mucosa. Cuando la irradiación se dirige hacia la nasofaringe, la combinación puede producir dolor orofaríngeo grave. Pueden producirse reacciones graves si se utilizan dosis altas tanto de 'Dactinomicina Inyectable' como de radioterapia o si el paciente es particularmente sensible a dicha terapia combinada.

Es necesario tener especial precaución al administrar 'Dactinomicina Inyectable' dentro de los dos meses posteriores a la irradiación para el tratamiento del tumor de Wilms del lado derecho, ya que se han observado hepatomegalia y niveles elevados de AST.

En general, la 'Dactinomicina Inyectable' no debe administrarse concomitantemente con radioterapia en el tratamiento del tumor de Wilms a menos que el beneficio supere el riesgo.

La terapia multimodal crea la necesidad de una observación cuidadosa a largo plazo de los sobrevivientes de cáncer.

Tanto los pacientes masculinos como femeninos deben emplear medidas anticonceptivas apropiadas durante el tratamiento y 6 meses después.

#### Pruebas de laboratorio

Se han notificado diversas anomalías de la función renal, hepática y de la médula ósea en pacientes con enfermedad neoplásica que reciben 'inyección de dactinomicina'. La función renal, hepática y de la médula ósea debe evaluarse con frecuencia.

#### **Efectos indeseables:**

Los efectos tóxicos (excepto las náuseas y los vómitos) por lo general no se hacen evidentes hasta dos a cuatro días después de que se interrumpe el tratamiento, y es posible que no alcancen su punto máximo hasta que hayan transcurrido una o dos semanas. Se han reportado muertes. Sin embargo, los efectos secundarios suelen ser reversibles al interrumpir el tratamiento. Incluyen lo siguiente:

Infecciones e infestaciones: Infección, faringitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, hipocalcemia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Neumonitis.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, ulceración gastrointestinal, queilitis, disfagia, esofagitis, proctitis, estomatitis ulcerosa. Las náuseas y los vómitos, que ocurren temprano durante las primeras horas después de la administración, pueden aliviarse administrando antieméticos.

Trastornos hepato biliares: Toxicidad hepática incluyendo ascitis, insuficiencia hepática con informes de muerte, hepatomegalia, hepatitis y anomalías en las pruebas de función hepática. Se ha notificado enfermedad venooclusiva hepática, que puede estar asociada con un trastorno de la coagulación intravascular y falla multiorgánica, en pacientes que recibieron 'Dactinomicina Inyectable' como parte de un régimen de quimioterapia con múltiples fármacos, particularmente en pacientes menores de 12 meses (ver 'Advertencias y precauciones especiales de uso')

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Anemia (incluso hasta el punto de aplasia anemia, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, reticulocitopenia, neutropenia, neutropenia febril). Se deben realizar con frecuencia recuentos de plaquetas y glóbulos blancos para detectar una depresión hematopoyética grave. Si alguno muestra una marcada disminución, se debe suspender la dactinomicina para permitir la recuperación de la médula. Esto a menudo toma hasta tres semanas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia, erupciones cutáneas, acné, eritema multiforme, brote de eritema o aumento de la pigmentación de la piel previamente irradiada. Se han observado necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y síndrome de Stevens Johnson (SJS) en la experiencia posterior a la comercialización.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Mialgia.

Trastornos renales y urinarios: anomalías renales, insuficiencia renal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Malestar, fatiga, letargo, fiebre, retraso del crecimiento. La dactinomicina es extremadamente corrosiva para los tejidos blandos. Si se produce una extravasación durante el uso intravenoso, se producirán daños graves en los tejidos blandos. En al menos un caso, esto ha llevado a la contractura de los brazos. Se han notificado casos de epidermólisis, eritema y edema, a veces graves, con la perfusión regional de las extremidades.

'Dactinomicina Inyectable' y técnica de perfusión regional:

Las complicaciones de la técnica de perfusión están relacionadas principalmente con la cantidad de fármaco que escapa a la circulación sistémica y pueden consistir en depresión hematopoyética, mayor susceptibilidad a infecciones, absorción de productos tóxicos por destrucción masiva de tejido neoplásico, alteración de la cicatrización de heridas y ulceración superficial de la mucosa gástrica.

Otros efectos secundarios pueden incluir edema de la extremidad afectada, daño a los tejidos blandos del área perfundida y posible trombosis venosa.

### **Posología y modo de administración:**

#### Posología

Las reacciones tóxicas debidas a la 'Dactinomicina Inyectable' son frecuentes y pueden ser graves (ver 'Reacciones adversas'), lo que limita la cantidad que se puede administrar en muchos casos. Sin embargo, la gravedad de la toxicidad varía notablemente y depende solo en parte de la dosis utilizada.

La dosificación de la 'Dactinomicina Inyectable' variará según la tolerancia del paciente, el tamaño y la ubicación de la neoplasia y el uso de otras formas de terapia. Puede ser necesario reducir la dosis habitual sugerida a continuación cuando se usa quimioterapia o radioterapia adicional al mismo tiempo, o se ha empleado previamente.

La dosis de 'Dactinomicina Inyectable' se calcula en microgramos. La intensidad de la dosis por ciclo de dos semanas para adultos o niños no debe exceder los 15 microgramos por kg por día o 400 a 600 microgramos por metro cuadrado de superficie corporal por vía intravenosa por día durante cinco días. El cálculo de la dosis para pacientes obesos o edematosos debe basarse en el área de superficie en un esfuerzo por relacionar la dosis con la masa corporal magra.

#### Uso en lactantes menores de un año

Como hay una mayor frecuencia de efectos tóxicos de la 'Dactinomicina Inyectable' en bebés, la 'Dactinomicina Inyectable' solo debe administrarse a bebés menores de 12 meses cuando el beneficio supere el riesgo.

#### Uso en ancianos:

Los estudios clínicos de la 'Dactinomicina Inyectable' no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. Sin embargo, un metanálisis publicado de todos los estudios realizados por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) durante un período de 13 años sugiere que la administración de 'inyección de dactinomicina' a pacientes de edad avanzada puede estar asociada con un mayor riesgo de mielosupresión en comparación con pacientes más jóvenes.

Una amplia variedad de regímenes de quimioterapia de agente único y de combinación con Dactinomicina puede emplearse en inyección. Debido a que los regímenes quimioterapéuticos cambian constantemente, la dosificación y la administración deben realizarse bajo la supervisión directa de médicos familiarizados con las prácticas oncológicas actuales y los nuevos avances en la terapia. Los siguientes regímenes sugeridos se basan en una revisión de la literatura actual relacionada con la terapia con 'Dactinomicina Inyectable' y son por ciclo.

#### Tumor de Wilms

Se han utilizado varios regímenes que utilizan 'Dactinomicina Inyectable' en el tratamiento de la enfermedad de Wilm. Estos incluyen 'Dactinomicina Inyectable' en una dosis dividida estándar (STD) de 15 microgramos/kg IV diariamente durante 5 días. También se ha utilizado la 'Dactinomicina Inyectable' como una dosis intensiva (PI) de pulso único de 45 microgramos/kg. Los regímenes de dosificación deben ser recetados por médicos familiarizados con las prácticas oncológicas actuales y los nuevos avances en la terapia.

#### Rabdomiosarcoma

Regímenes de 15 microgramos/kg por vía intravenosa al día durante cinco días administrados en varias combinaciones y esquemas con otros agentes quimioterapéuticos.

#### Sarcoma de Ewing

Regímenes de 1,25 mg/m<sup>2</sup> administrados por vía intravenosa en diversas combinaciones y esquemas con otros agentes quimioterapéuticos.

#### Carcinoma testicular

1.000 microgramos/m<sup>2</sup> por vía intravenosa el día 1 como parte de un régimen combinado con ciclofosfamida, bleomicina, vinblastina y cisplatino.

#### Trofoblasto gestacional neoplasia

12 microgramos/kg por vía intravenosa al día durante cinco días como agente único.

500 microgramos por vía intravenosa los días 1 y 2 como parte de un régimen de combinación con etopósido, metotrexato, ácido fólico, vincristina, ciclofosfamida y cisplatino.

#### Perfusión regional en melanoma localmente recurrente y metastásico locorregional

Los esquemas de dosificación y la técnica misma varían de un investigador a otro; por lo tanto, se debe consultar la literatura publicada para obtener más detalles. En general, se sugieren las siguientes dosis:

Para una extremidad inferior o pelvis: 50 microgramos por kg de peso corporal. Para una extremidad superior: 35 microgramos por kg de peso corporal.

Puede ser recomendable utilizar dosis más bajas en pacientes obesos, o cuando se haya empleado quimioterapia o radioterapia previa.

Una vez reconstituida, la solución de dactinomicina se puede agregar a una solución de infusión de inyección de dextrosa al 5% o inyección de cloruro de sodio, ya sea directamente o en el tubo de una infusión intravenosa continua.

Aunque la 'Dactinomicina Inyectable' reconstituida es químicamente estable, el producto no contiene conservantes y podría producirse una contaminación microbiana accidental. Cualquier porción no utilizada de la solución debe desecharse (ver sección Instrucción de uso y manejo)

Se ha notificado la eliminación parcial de dactinomicina de las soluciones intravenosas mediante filtros de membrana de éster de celulosa utilizados en algunos filtros intravenosos en línea.

Si la 'Dactinomicina Inyectable' se va a inyectar directamente en la vena sin el uso de una infusión, se debe usar la técnica de 'dos agujas'. La dosis calculada debe reconstituirse y extraerse del vial con una aguja estéril; Luego, la inyección directa en la vena debe realizarse con otra aguja.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Se ha informado que la dactinomicina puede interferir con los procedimientos de bioensayo para la determinación de los niveles de fármacos antibacterianos.

### **Incompatibilidades**

El uso de agua que contiene conservantes (alcohol bencílico o parabenos) para reconstituir la 'dactinomicina' para inyección da como resultado la formación de un precipitado.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección de Incompatibilidades.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

'Dactinomicina Inyectable' (dactinomicina) es teratogénica en animales y normalmente no debe administrarse a mujeres embarazadas.

'Dactinomicina Inyectable' (dactinomicina) no debe administrarse a madres que están amamantando.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Hay efectos secundarios asociados con este producto que pueden afectar la capacidad de algunos pacientes para conducir o utilizar maquinaria (ver 'Efectos adversos').

### **Sobredosis:**

En caso de sobredosis, el tratamiento con dactinomicina debe suspenderse inmediatamente. Se dispone de información limitada sobre la sobredosis en humanos. Las manifestaciones de sobredosis han incluido náuseas, vómitos, diarrea, mucositis incluyendo estomatitis, ulceración gastrointestinal, trastornos graves de la piel que incluyen exfoliación de la piel, exantema, descamación y epidermólisis, depresión hematopoyética grave, enfermedad venooclusiva, insuficiencia renal aguda y muerte. El tratamiento debe ser sintomático y de soporte. No hay antídoto conocido. Es recomendable controlar frecuentemente la integridad de piel y mucosas, así como la función renal, hepática y medula ósea.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01DA01

Grupo Farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antinoplásicos, Antibióticos citotóxicos y sustancias relacionadas, Actinomicinas.

Modo de acción: 'Dactinomicina Inyectable' inhibe la proliferación de células formando un complejo estable con el ADN e interfiriendo con la síntesis de ARN dependiente del ADN.

Generalmente, las actinomicinas inhiben bacterias Gram-positivas y Gram-negativas y sobre algunos hongos. Sin embargo, las propiedades tóxicas de las actinomicinas (incluida la dactinomicina) en relación con la actividad antibacteriana impiden su uso como antibióticos en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Debido a que las actinomicinas son citotóxicas, tienen un efecto antineoplásico que se ha demostrado en animales de experimentación con varios tipos de implantes tumorales. Esta acción citotóxica es la base de su uso en el tratamiento paliativo de ciertos tipos de cáncer.

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

Los resultados de un estudio en pacientes con melanoma maligno indican que la dactinomicina (3H actinomicina D) se metaboliza mínimamente, se concentra en células nucleadas y no penetra la barrera hematoencefálica. Aproximadamente el 30% de la dosis se recuperó en orina y heces en una semana. La vida media plasmática terminal para la radiactividad fue de aproximadamente 36 horas.

**Datos preclínicos sobre seguridad**

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer ha juzgado que la dactinomicina es un carcinógeno positivo en animales. Se produjeron sarcomas locales en ratones y ratas después de repetidas inyecciones subcutáneas o intraperitoneales. mesenquimal ocurrieron tumores en ratas macho F344 que recibieron inyecciones intraperitoneales de 0,05 mg/kg, de dos a cinco veces por semana durante 18 semanas. El primer tumor apareció a las 23 semanas.

La dactinomicina es mutagénica en varios sistemas de prueba in vitro e in vivo, incluidos fibroblastos y leucocitos humanos y células HeLa. Se han demostrado daños en el ADN y efectos citogenéticos en ratones y ratas.

**Deterioro de la fertilidad**

No se han informado estudios de fertilidad adecuados, aunque los informes sugieren una mayor incidencia de infertilidad después del tratamiento con otros agentes antineoplásicos. Teratogenicidad

'Dactinomicina Inyectable' causa malformaciones y embriotoxicidad en ratas, conejos y hámsteres cuando se administra en dosis de 50-100 microgramos/kg por vía intravenosa (de tres a siete veces la dosis máxima recomendada en humanos).

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 12 de octubre de 2023.