

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
/ S P C /

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-4818/13.02.02.

616/18.12.01

1. ИМЕ НА ПРОДУКТА - DACARBAZIN / ДАКАРБАЗИН /

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа активно-действащо вещество Dacarbazine в количество 200 mg.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични индикации

Прилага се в комбинация с други противотуморни средства, рядко като монотерапия, за лечение на малигнен меланом, болест на Hodgkin, саркоми на меки тъкани, малигнени карциноиди, първични мозъчни тумори.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Дозировките на дакарбазина варират в зависимост от показания, клиничен стадий на заболяването и неговото самостоятелно или в комбинация с други противотуморни средства приложение.

При самостоятелно приложение дозировките могат да бъдат от 2 до 4,5 mg/kg телесна маса от 1 до 5 ден. При комбиниране с други противотуморни средства в зависимост от протокола на лечението, той може да се използва в доза 250 mg/m² дневно в продължение на 5 дни, като лечението може да бъде повторено след интервал от 3-4 седмици.

Малигнен меланом

Препоръчва се 2-4,5 mg/kg телесна маса дневно интравенозно в продължение на 10 дни, като лечението може да бъде повторено на всеки 21-28 дни.

Дакарбазинът може да бъде въведен и интравенозно в доза 250 mg/m² дневно от 1 до 5 ден, като лечението може да бъде повторено на всеки 21-28 дни.

Болест на Hodgkin – препоръчва се 150 mg/m² дневно в продължение на 5 дни в комбинация с други противотуморни средства, като лечението може да бъде повторено на всеки 28 дни.

Възможно е дакарбазинът да бъде приложен в доза 375 mg/m² за един ден в комбинация с други противотуморни средства, като лечението може да се повтори на всеки 15 дни.

Дакарбазинът се използва в терапевтични схеми едновременно с доксорубицин, блеомицин, винбластин / ABVD / или циклофосфамид, винкристин, доксорубицин / CY-VA-DIC /.



Дакарбазинът може да бъде ефективен в по-ниски дози, както и да се въвежда в по-високи дозировки без да предизвиква засилване на хематотоксичността.

Така, той може да бъде приложен интравенозно в доза 850 мг/м² на всеки 21-22 ден. Всеки флакон се разтваря с 19,7 мл стерилна вода за инжекции. Полученият бледо жълт разтвор съдържа 10 мг дакарбазин в 1 мл с рН 3-4 и се прилага строго венозно за 1 минута. Така приготвеният разтвор може да се разрежда с 5% разтвор декстроза за инфузионно приложение.

Деца:

Ефективността и безопасността на дакарбазин при деца не е проучена, поради което не се препоръчва употребата му при тях!

Забележка

След разтваряне, флаконът може да се пази до 72 часа при температура 4°C или 8 часа при стайна температура (20°C). Разтворите с декстроза могат да се запазят до 24 часа при температура 4°C или 8 часа при стайна температура (20°C).

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към дакарбазин
- Бременност и кърмене
- Миелосупресия

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки

Прилагането на дакарбазин е строго венозно. Попадането му в тъканите може да доведе до тъканна некроза и силна болка.

След прилагането на дакарбазин ръцете веднага трябва да се измият.

Поради засилена опасност от кървене по време на лечението с дакарбазина, необходимо е пациента да се предпазва от нараняване, да се избягват всякакви стоматологични процедури или да се уведомява стоматологът за приемането на дакарбазин.

По време на лечението и след спирането му да не се провеждат имунизации, тъй като дакарбазинът води до намаляване на защитните сили на организма. В резултат на което могат да настъпят ваксинални усложнения.

По същата причина, пациентите намиращи се на терапията с дакарбазин, трябва да избягват контакти с лица, имунизирани с полиомиелитна ваксина през последните месеци, а също и с пациенти с остри инфекциозни заболявания.

4.5. Лекарствени и други форми на взаимодействие

Възможни са следните лекарствени взаимодействия на дакарбазин:

Лекарствата с миелосупресивно действие / хлорамфеникол, азатиоприн, циклоспорин, колхицини, антидиуретици, средства и др. / могат да засилят токсичното действие на дакарбазина върху кръвотворната система.

При едновременното приложение на дакарбазин с лекарствата с имunosupресивно действие амфотерицин А, азатиоприн, интерферон, интерлевкин-2, глюкокортикоиди и др. / може да се наблюдава засилване на имunosupресията.



Лекарства – ензимни индуктори / фенобарбитал, фенитоин / могат да намалят терапевтичното действие на дакарбазна.

Малки количества алкохол не повлияват ефекта на дакарбазин.

Поради съществуваща опасност от кървене при лечението с дакарбазин, не се препоръчва приемането на нестероидни противовъзпалителни средства с антиагрегантно действие / аспирин, ибупрофен/ за повлияване на болката.

4.6. Бременност и кърмене

Като цитостатично средство дакарбазинът притежава тератогенни свойства, доказано върху различни видове експериментални животни. Въпреки, че липсват клинични данни за увреждащото му действие върху плода, лечението на бременни с препаратата е противопоказано. Дакарбазинът оказва негативно влияние върху сперматогенеза, поради което по време на лечението с него е необходимо да се спазват строги мерки за контрацепция.

Няма данни за екскрецията на дакарбазин с кърма. Като се има предвид потенциалната туморогенност на лекарството се препоръчва спиране на кърменето при лечението с дакарбазина.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за негативно влияние върху активното внимание и рефлексии.

4.8. Нежелани реакции

По време на лечението с дакарбазин са възможни следните нежелани реакции:

Хематологични

Левкопения – среща се в 20-30% от пациентите. Броят на левкоцитите започва да намалява около 7^{ми} ден след неговото приложение и достига най-ниски нива към 10-14^{ти}, като показателите могат да се върнат към нормата след 3-4 седмици след последното въвеждане. Потискане функцията на костния мозък зависи от дозата и комбинацията с други хемотерапевтични средства.

Тромбоцитопения – намаляване броя на тромбоцитите се наблюдава около 16^{ти} ден след приложението и се възстановява около 3 седмици след последното въвеждане.

Възможна е поява на кръвоизливи от стомашно-чревния тракт и други органи, поради което е необходимо проследяване на хематологични показатели и показателите на кръв съсирване преди всяко ново въвеждане на лекарството.

Нарушенията от страна на червените кръвни клетки може да бъде изразено чрез поява на анемия.

Организъм като цяло

Грипоподобен синдром, който протича с треска, повишаване на телесна температура, миалгия, лесна уморяемост, може да се появи на 7 ден след приложението на висока еднократна доза на препаратата. Той продължава до 7-21 ден. За предотвратяването му е необходимо да се приемат големи количества течности.

Реакциите на свръхчувствителност могат да бъдат проявени като кожни обриви и сърбеж, треска и повишаване на температурата до 39°C, мускулна слабост, задых,



зачервяване на лицето, парестезии, скованост на мускулите на лицето, анафилактични реакции и в редки случаи – анафилактичен шок.

Гастро-интестинални

Най-често / до 90% / се наблюдават гадене, повръщане. Те могат да продължат от 1 до 12 часа и да бъдат купирани с фенобарбитал, прохлорперазин и съвременни антисеротонинови средства / ондансетрон, гранисетрон, трописетрон /. Потискане на апетита се наблюдава при 90% от пациентите.

Възможна е поява на диария, като в отделни случаи тя може да бъде тежка. За нейното предътворяване се препоръчва да не се пирема храна 4-6 часа преди въвеждането на дакарбазин.

Може да се наблюдава увреждане на устната кухина- stomатити, улцерации, промяна във вкуса.

Функцията на черния дроб може да бъде нарушена по време на лечението и се нормализира след неговото спиране. Възможно е пожълтяване на очите и кожата.

Съобщени са редки / 0,01% / случаи на чернодробна некроза и тромбоза на чернодробна вена с фатален изход.

От страна на дихателната система може да се наблюдава кашлица, затруднено дишане.

Отделителна система – често, болезнено или трудно уриниране.

Кожа и придатъци - Алопеция – изтъняване или пълно опадане на косата се наблюдава 2-4 седмици след първата доза и постепенно се възстановява след спирането на лечението, като цвета и гъстотата може да бъде променена. По време на лечението да се избягват боядисване, изрусяване и др. подобни процедури.

Чувствителността на кожата към слънчева светлина често е повишена и съществува опасност от изгаряния. По кожата могат да се наблюдават петехии.

На мястото на инжектиране може да се появи болка и парене . Тези прояви могат да бъдат отстранени с помощта на студени компреси.

Някои от нежеланите лекарствени реакции, свързани с дакарбазин могат да се появят месеци и дори години след спирането му. Това включва и левкемия.

4.9. Предозиране

В случай на предозиране се очаква да се засили миелосупресията и нежеланите реакции от страна на гастроинтестиналната система. Лечението е поддържащо, като трябва да се обърне особено внимание на баланса на течности в острата фаза. Трябва да се следят показателите на хемопоеичната система и да се назначи съответното симптоматично лечение.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Дакарбазин е синтетичен продукт от групата на алкилиращите средства.

Механизмът на неговото действие окончателно не е изяснен, но се предполага, че като пуринов дериват, той блокира синтеза на ДНК. Дакарбазинът притежава и действието на алкилиращия агент по отношение на туморите. За противотуморната му активност, по всяка вероятност, известна роля играе и способността му да се свързва с SH групи.

Самият дакарбазин фармакологично не е активен извън организма. Противотуморната активност притежава неговия метаболит – 5-аминоимидазол 4- карбоксамид.

5.2. Фармакокинетични свойства

Слабо се резорбира в гастро-интестиналния тракт. Максимални плазмени концентрации (около 8 мкг/мл) се достигат веднага след приложението на 4.5 мг/кг под формата на венозна инфузия. Дакарбазин слабо се свързва с плазмените протеини (5%). След интравенозно приложение, обемът на разпределение надвишава тоталната телесна вода, което предполага натрупване в дадени тъкани, най-вероятно в черния дроб. Полуелиминирането му от плазма е двуфазно: с начален полуживот от 19 минути и терминален полуживот от 5 часа. При пациенти с чернодробна и бъбречна недостатъчност, полуживотът е съответно 55 минути и 7.2 часа. Други изследвания показват, че плазменият полуживот при интравенозно приложение е около 35 минути. В слаба степен преминава през кръвно-мозъчната бариера – концентрациите в гръбначно-мозъчната течност са около 14% от тези в плазмата. Няма данни дали преминава през плацентарната бариера и дали се открива в кърмата. Метаболизира се (чрез окислително N-деметиране) в черния дроб под действието на цитохром P450 (CYP1A2 катализира чернодробния метаболизъм, а CYP1A1 катализира екстрахепаталния метаболизъм на дакарбазин) до образуването на реактивни монометил деривати (5-[3-хидроксиметил-3-метил-триазен-1-ил]-имидазол-4-карбоксамид и 5-[3-метил-триазен-1-ил]-имидазол-4-карбоксамид), които спонтанно се разпадат до 5-аминоимидазол-4-карбоксамид и diazometan. Diazometanът генерира метилов въглероден йон, който се предполага че е цитотоксичен. Индуктори на микрозомалните чернодробни ензими, като дексаметазон, бета-нафтофлавон, фенитоин и фенобарбитал, ускоряват метаболизма му.

Екскретира се през бъбреците чрез тубуларна секреция. При изследвания върху животни около 46% от белязаното вещество се открива в урината след 6 часа, от които половината като непроменен дакарбазин и другата половина като метаболит (5-аминоимидазол 4-карбоксамид).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Дакарбазин е карциногенен за хора и за експериментални животни /мишки и плъхове/. След пер орално или интраперитонеално приложение на плъхове, дакарбазин предизвиква появата на тумори на млечната жлеза, тимуса, слезката и мозъка. 18 седмици след началото на третирането. След интраперитонеално приложение на



мишки, дакарбазин предизвиква появата на тумори в белия дроб, хемопоеичните тъкани и матката. При различни видове експериментални животни, дакарбазин проявява тератогенен ефект. При култури с човешки клетки, дакарбазин проявява мутагенен ефект.

След интраперитонеално приложение на плъхове в края на бременността, дакарбазин предизвиква появата на тумори на плода, в повечето случаи – малигнена невринома.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Наименование и количество на помощните вещества

| | |
|-----------------------|--------|
| Citric acid | 0,075g |
| Mannitol | 0,200g |
| Sodium metabisulphite | 0,025g |

6.2. Несъвместимости

Няма установени .

6.3. Срок на годност

2 / две / години

6.4. Начин на съхранение

Да се съхранява на тъмно при температура от 2 до 8° С. Да не се замразява!

6.5. Вид и естество на опаковката

Прах за инжекционен разтвор в количество 200 mg в един флакон, по 10 броя в опаковка.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

“УНИФАРМ” АД, София, ул. Трайко Станоев №3

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Първа регистрация на продукта с пр.КПС №522/30.11.1993 г

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА ПОПРАВКА НА ТЕКСТА

Ноември, 2001 г.

