CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DACARBAZINA 200 mg
Forma farmacéutica:	Liofilizado para inyección e infusión IV
Fortaleza:	200 mg
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio ámbar.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante(es) del producto, ciudad (es) país (es):	SAMARTH LIFE SCIENCES PVT. LTD., Solan, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-23 044-L01
Fecha de Inscripción:	7 de agosto de 2023.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Dacarbazina	200,0 mg
Ácido cítrico monohidratado Manitol Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Dacarbazina se indica en el tratamiento de melanoma maligno metastásico.

Además, también se indica para la enfermedad de Hodgkin como segunda línea de terapia cuando se usa en combinación con otros agentes efectivos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Se ha demostrado que Dacarbazina es mutagénica, teratogénica y carcinogénica en animales. Debe asumirse que existe un riesgo incrementado de efectos teratogénicos en humanos. Por lo tanto, está contraindicada durante el embarazo.

Dacarbazina está contraindicada durante la lactancia.

Leucopenia y/o trombocitopenia

Enfermedades severas del hígado o del riñón.

Precauciones:

Antes de usar Dacarbazina, informe a su médico o farmacéutico si es alérgico al mismo o si ha tenido otras alergias.

Informe también su historial médico, especialmente enfermedad renal, enfermedad hepática, trastornos sanguíneos, disminución de la función de la médula ósea e infecciones actuales.

No se inmunice o se vacune sin el consentimiento de su médico y evite el contacto con personas que hayan recibido recientemente la vacuna oral contra la polio o la vacuna contra la gripe inhalada a través de la nariz.

Este medicamento raramente puede hacerlo más sensible al sol. Evite la exposición prolongada al sol, cabinas bronceadoras y lámparas solares. Usar un bloqueador solar y ropa protectora cuando esté al aire libre.

Durante el embarazo este medicamente debe usarse solamente cuando sea estrictamente necesario.

Discutir con su médico los riesgos y beneficios.

Se desconoce si este fármaco pasa a la leche materna. Debido a la posibilidad de riesgo para el infante, no se recomienda la lactancia materna mientras se use este medicamento. Consultar con su médico antes de amamantar.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Este medicamento a menudo puede causar trastornos sanguíneos serios (disminución de las funciones de la médula ósea provocando un bajo número de células rojas sanguíneas, células blancas sanguíneas y plaquetas). Estos efectos pueden provocar anemia, que disminuye la capacidad de defensa del organismo, e incremento del riesgo de sangramiento.

Dacarbazina puede causar problemas hepáticos raros pero serios. Estos efectos secundarios raramente pueden poner en peligro la vida.

Su médico debe monitorearlo estrechamente mientras esté recibiendo este medicamento.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dacarbazina en niños y adolescentes < 15 años. Es necesario realizar un frecuente control del tamaño y la función del hígado así como del cuadro hemático.

Una terapia de larga duración puede causar toxicidad acumulativa en la médula ósea.

Durante la quimioterapia, ha de evitarse la administración de medicamentos hepatotóxicos y alcohol. Medidas de contracepción. Es recomendable que los hombres tomen medidas contraceptivas durante la terapia y los 6 meses después del término de ella. Dacarbazina puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a sus efectos secundarios sobre el sistema nervioso central o debido a náuseas y vómitos.

Efectos indeseables:

Frecuencias:
Muy común (>1/10)
Común (>100 a <1/10)
Poco común (>1/1000 a <1/1000)
Muy rara (<10000)
No conocida (no puede estimarse con los datos disponibles)

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas son trastornos gastrointestinales (anorexia, nausea y vómito) y trastornos del sistema linfático tales como anemia, leucopenia y trombocitopenia. Estos últimos son dependientes de la dosis y retrasados, con los nadires ocurriendo a menudo solamente después de 3 a 4 semanas.

Infecciones e Infestaciones	<u>No Comunes</u> Infecciones
Trastornos de la sangre y Sistema Linfático	<u>Comunes</u> Anemia, leucopenia, trombocitopenia <u>Raros</u> Pancitopenia, agranulocitosis
Trastornos del Sistema Inmune	<u>Raros</u> Reacciones anafilactoides
Tastarnos del Sistema Nervioso	<u>Raros</u> Dolor de cabeza, afectación de la visión, confusión, letargo, convulsiones parestesia facial.
Trastornos Vasculares	<u>Raros</u> Enrojecimiento facial
Trastornos Gastrointestinales	<u>Comunes</u> Anorexia, náusea, vómito <u>Raros</u> Diarrea
Trastornos Hepatobiliares	<u>Raros</u> Necrosis hepática debido a enfermedad veno-oclusiva del hígado (VOD), Syndrome Budd-Chiari (con resultado potencialmente fatal)
Trastornos de la Piel y tejido subcutáneo	<u>No comunes</u> Alopecia, hiper pigmentación, fotosensibilidad <u>Raros</u> Eritema, exantema máculopapular, urticaria

Trastornos Generales y estado del sitio de administración	No Comunes Síntomas semejantes a la influenza. Raros Irritación en el sitio de inyección
Investigaciones	Raros Incremento de las enzimas hepáticas (e.j. fosfatasa alcalina, ASAT, ALAT), incremento de lactato deshidrogenasa en sangre (LDH), incremento de la creatinina en sangre, incremento en la urea en sangre.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Los cambios en los conteos en sangre observados a menudo (anemia, leucopenia, trombocitopenia) son dependientes de la dosis, dependientes de la dosis y retrasados, con los nadires ocurriendo a menudo solamente después de 3 a 4 semanas.

Los síntomas semejantes a la influenza con agotamiento, escalofríos, fiebre y dolor muscular se observan ocasionalmente durante o de vez en cuando solamente los días después de la administración de la dacarbazina. Estos trastornos pueden repetirse con la infusión siguiente.

La necrosis del hígado debida a la obstrucción de las venas intrahepáticas (enfermedad veno-oclusiva del hígado) se ha observado raramente después de la administración de dacarbazina en monoterapia o en modalidades combinadas del tratamiento. El síndrome ocurrió generalmente durante el segundo ciclo de la terapia. Los síntomas incluyeron fiebre, eosinofilia, dolor abdominal, hígado agrandado, ictericia y shock, que empeoraron rápidamente en unas horas o días después.

Las irritaciones en el sitio de inyección y algunas de las reacciones adversas sistémicas se piensan son el resultado de la formación de productos de fotodegradación.

La parestesia facial y el enrojecimiento pueden ocurrir poco después de la inyección.

Posología y modo de administración:

. ADMINISTRACIÓN DE LA DOSIS Y PREPARACIÓN:

Melanoma Maligno:

La dosis recomendada es 2 a 4.5 mg/kg/día por 10 días. El tratamiento debe repetirse a intervalos de 4 semanas.

Una dosificación alternativa recomendada es de 250 mg/metro cuadrado de superficie corporal /día I.V. por 5 días. El tratamiento debe repetirse cada 3 semanas.

Enfermedad de Hodgkin**:**

La dosis recomendada de DTIC-Dome en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin es 150 mg/metro cuadrado de superficie corporal /día por 5 días, en combinación con otros fármacos efectivos. El tratamiento debe repetirse cada 4 semanas.

Una dosificación alternativa recomendada es de 375 mg/metro cuadrado de superficie corporal el día 1, en combinación con otros fármacos efectivos, a repetir cada 15 días.

Dacarbazina 100 mg/bulbo y 200 mg/bulbo se deben reconstituir con 9.9 mL y 19.7 mL, respectivamente, de Agua Estéril para Inyección, U.S.P.

La solución resultante contiene 10 mg/mL de dacarbazina con un pH de 3.0 a 4.0.

La dosis calculada de la solución resultante se extrae con una jeringuilla y se administra sólo intravenosamente.

La solución reconstituida puede diluirse después con 5% de dextrosa inyección, U.S.P. o 0.9% cloruro de sodio inyección, U.S.P. y administrarse como una infusión intravenosa.

Deben considerarse los procedimientos para el manejo y eliminación apropiados de fármacos anticancerígenos.

Se han publicado muchos lineamientos en este aspecto. No obstante, no hay un consenso general de que todos los procedimientos recomendados en dichos lineamientos sean necesarios o apropiados.

En Forma de administración Velocidad de administración Las dosis de hasta 200 mg/m² se pueden administrar mediante una inyección intravenosa lenta. Las dosis más altas (en el intervalo de 200 a 850 mg/m²) se deben administrar mediante una perfusión IV de 15 a 30 minutos. Se recomienda comprobar primero la permeabilidad de la vena con una irrigación de 5 a 10 ml de una solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9 % o de glucosa al 5 %. Se deben utilizar las mismas soluciones después de la perfusión para limpiar los tubos de eventuales restos del medicamento. Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y adicionalmente diluida se debe utilizar inmediatamente.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

En el caso de tratamiento previo o concomitante que tenga efectos adversos en la médula ósea (particularmente agentes citostáticos, radiación) son posibles interacciones mielotóxicas.

Dacarbazina es metabolizada por el citocromo P450 (CYP1 Al, CYP1A2, y CYP2E1). Esto debe tenerse en consideración si se coadministran otros productos medicinales que sean metabolizados por las mismas enzimas hepáticas.

Dacarbazina puede aumentar los efectos de metoxipsoralen debido a fotosensibilización.

Debe evitarse la inmunización con vacunas vivas durante la terapia con dacarbazina debido al riesgo de infecciones serias y potencialmente fatales. Se advierte usar vacunas de virus vivos con precaución después de detener la quimioterapia y vacunar no antes de 3 meses después de la última dosis de quimioterapia. Se recomienda usar una vacuna inactivada si está disponible.

El riesgo de trombosis se incrementa en enfermedades malignas, por lo tanto, es común el uso de anticoagulación concomitante. Si el paciente recibe anticoagulantes orales la frecuencia del monitoreo INR debe incrementarse debido a la gran variabilidad interindividual en la coagulación y debido a la posible interacción entre anticoagulantes y citostáticos.

El uso concomitante con fenitoína puede causar una absorción reducida de la fenitoína del tracto gastrointestinal y puede predisponer al paciente a convulsiones.

El uso concomitante de ciclosporina (y en algunos casos de tacrolimus) debe considerarse cuidadosamente debido a que estos agentes pueden causar excesiva inmunosupresión y linfoproliferación.

El uso concomitante de fotemustina puede causar toxicidad pulmonar aguda (síndrome de distress respiratorio del adulto). Fotemustina y dacarbazina no deben usarse concomitantemente.

Incompatibilidades La solución de dacarbazina es químicamente incompatible con heparina, hidrocortisona, L-cisteína y bicarbonato sódico.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Dacarbazina ha demostrado ser mutagénica, teratogénica y carcinogénica en animales. Debe asumirse que exista un riesgo incrementado para efectos teratogénicos en humanos. Por lo tanto, Dacarbazina está contrindicada durante el embarazo.

Las mujeres en edad fértil deben usar medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento.

Lactancia

Dacarbazina está contraindicada durante la lactancia materna.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

Si se sospecha una sobredosis contacte inmediatamente con el centro de control de venenos local o al servicio de emergencias de un hospital.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01AX04

Grupo Farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Agentes alquilantes, Otros agentes alquilantes.

MECANISMO DE ACCIÓN:

Dacarbazina es un análogo estructural de imidazol carboxamida, un precursor de la purina. Dacarbazina experimenta activación vía citocromo P450 en el hígado al compuesto reactivo, metiltriazenoimidazol carboxamida (MTIC). Se piensa que la citotoxicidad de MTIC se deba principalmente a la formación de iones metilcarbonios que atacan los grupos nucleofílicos en el ADN. Dacarbazina puede también inhibir la síntesis del ADN y ARN actuando como un análogo de la purina y por interacción con los grupos sulfidrilos. Tanto dacarbazina como temozolomida son profármacos de MTIC. Dacarbazina no es específica de la fase del ciclo celular y es levemente inmunosupresora.

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

Distribución
Después de la administración intravenosa dacarbazina se distribuye rápidamente dentro de los tejidos. La unión a las proteínas del plasma es 5%. La cinética en el plasma es bifásica; la vida media inicial (distribución) es solamente 20 minutos, la vida media terminal es 0.5 - 3.5 horas.
Biotransformación
Dacarbazina es inactiva hasta que se metaboliza en el hígado por los citocromos P450 para formar las especies reactivas N-desmetiladas MMTIC y MTIC. Esto es catalizado por CYP1A1, CYP1A2, y CYP2E1. MTIC es metabolizada después a 5-aminoimidazol-4- carboxamida (AIC).
Eliminación
Dacarbazina es metabolizada principalmente en el hígado tanto por hidroxilación como desmetilación, aproximadamente 20-50% del producto medicinal es excretado sin modificar por el riñón vía secreción tubular renal.

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

Deben considerarse los procedimientos para el manejo y eliminación apropiados de fármacos anticancerígenos.

Dacarbazina debe ser abierto exclusivamente por personal capacitado, y al igual que con todos los agentes citotóxicos, se deben tomar precauciones para evitar exponer al personal. Por lo general, durante el embarazo se debe evitar la manipulación de medicamentos citotóxicos. La preparación de la solución para su administración se debe llevar a cabo en una zona designada para su manipulación, trabajando sobre una cubeta lavable o un papel absorbente desechable con reverso plástico. Se debe utilizar una protección adecuada para los ojos, guantes desechables, mascarilla y delantal desechable. Las jeringas y los equipos de perfusión se deben montar con cuidado para evitar fugas**.** Las soluciones de dacarbazina se deben preparar en el mismo momento en que van a ser usadas. Dacarbazina es fotosensible. Durante la administración, el envase que contiene la solución para perfusión y el equipo de administración se deben proteger de la exposición a la luz solar.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 7 de agosto de 2023.