

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DACARBAZINA 200 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para solución inyectable e infusión IV
Fortaleza:	200 mg
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio ámbar
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EUROTRADE WORLD COMMERCE S.L., La Habana, Cuba.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	FLAGSHIP BIOTECH INTERNATIONAL PVT. LTD, Solan, India.
Número de Registro Sanitario:	M-24-009-L01
Fecha de Inscripción:	13 de febrero de 2024.
Composición:	
Cada bulbo contiene	
Dacarbazina	200,0 mg
manitol, ácido cítrico, , agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Se indica en el tratamiento de melanoma maligno metastásico.

Además, también se indica en Linfoma de Hodgkin como línea secundaria de tratamiento cuando se usa en combinación con otros fármacos efectivos

Contraindicaciones:

Embarazo y Lactancia

Está contraindicado en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad en el pasado. Pacientes con depresión de la médula ósea, disfunción renal severa, e infecciones virales recientes como varicela o herpes zóster.

Precauciones:

No siempre es necesaria la hospitalización, pero debe disponerse de un laboratorio capaz de realizar un estudio adecuado.

La extravasación subcutánea del medicamento durante la administración intravenosa puede resultar en daño tisular y dolor intenso. El dolor local, sensación de quemadura e irritación en el sitio de la inyección puede mejorarse con la aplicación local de compresas de calor.

Se estudió la carcinogenicidad de dacarbazina en ratas y ratones. Se indujeron lesiones proliferativas en el endocardio en ratas, incluyendo fibrosarcomas y sarcomas. En ratones, la administración de dacarbazina resultó en la inducción de angiosarcomas del bazo.

Insuficiencia renal y hepática que conlleva a disminución de las dosis.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Debe ser administrado exclusivamente bajo la supervisión de un médico con experiencia calificada en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Los estudios en animales demuestran que es potencialmente carcinogénico y teratogénico. En el tratamiento de cada paciente, el médico debe pesar cuidadosamente la posibilidad de alcanzar beneficios terapéuticos contra el riesgo de toxicidad.

La toxicidad más común es la depresión hematopoyética e involucra primeramente los leucocitos y plaquetas, aunque en ocasiones puede ocurrir anemia.

La leucopenia y trombocitopenia pueden ser graves y hasta causar la muerte. La posible depresión de la médula ósea requiere de una vigilancia cuidadosa de los glóbulos blancos, rojos y niveles de plaquetas. La toxicidad hematopoyética puede justificar la suspensión temporal o cese del tratamiento con Dacarbazina.

Se ha reportado toxicidad hematopoyética acompañada por tromboembolismo hepático y necrosis hepatocelular, resultando en muerte. La incidencia de tales reacciones ha sido baja, aproximadamente 0,01 % de los pacientes tratados. Esta toxicidad se ha observado mayormente cuando se ha administrado dacarbazina concomitantemente con otros fármacos antineoplásicos, sin embargo, también se ha reportado en algunos pacientes tratados sólo con Dacarbazina.

Puede ocurrir anafilaxia después de su administración.

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.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dacarbazina en niños y adolescentes < 15 años. 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:

Los síntomas de náusea, vómito y pérdida del apetito son las más notadas frecuentemente de todas las reacciones tóxicas. Más del 90 % de los pacientes se afectan con las dosis iniciales. El vómito puede durar hasta 12 horas y se mejora incompleta e impredeciblemente con fenobarbital y/o proclorperacina. Raramente se necesitó descontinuar el tratamiento con Dacarbazina por náusea intratable y vómitos.

Raramente, este medicamento causa diarrea. Algunas sugerencias útiles incluyen restricción de líquidos y alimentos al paciente por 4 a 6 horas antes del tratamiento. La tolerancia rápida de estos síntomas sugiere que puede estar involucrado un mecanismo del sistema nervioso central y normalmente estos síntomas disminuyen en 1 o 2 días.

Hay un número de toxicidades menores que son infrecuentes. Los pacientes tuvieron síntomas semejantes a la influenza con fiebre de 39 °C, mialgias y malestar. Estos síntomas pueden ocurrir después de largas dosis simples, permanecer por varios días y ocurrir con tratamientos sucesivos.

A nivel dermatológico puede ocurrir alopecia, erupción cutánea y fotosensibilidad.

Han habido pocos reportes de anomalías significativas en la función renal o hepática en el hombre. Sin embargo, esas anomalías se han observado más frecuentemente en estudios con animales.

Urticaria y rash eritematoso se han observado infrecuentemente después de la administración de dacarbazina. Raramente pueden ocurrir reacciones de fotosensibilidad.

Posología y Modo de administración:

Vía de administración: Solo para vía intravenosa.

Dosis:

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/m² de superficie corporal /día I.V. por 5 días. El tratamiento debe repetirse cada 3 semanas.

Enfermedad de Hodgkin:

La dosis recomendada de Dacarbazina en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin es 150 mg/m² 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/m² de superficie corporal en el día 1, en combinación con otros fármacos efectivos, a repetir cada 15 días.

Sarcoma de partes blandas en adultos:

Para el sarcoma de partes blandas en adultos, dacarbazina se administrará en dosis IV diarias de 250 mg/m² de área de superficie corporal (días 1 - 5) en combinación con doxorubicina cada 3 semanas (régimen ADIC).

Modo de Preparación:

Dacarbazina 200 mg/bulbo se debe reconstituir con 19,7 ml de Agua Estéril para Inyección. 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 dextrosa inyección al 5 % o cloruro de sodio inyección al 0,9 % y administrarse como una infusión intravenosa.

La solución reconstituida y adicionalmente diluida debe utilizarse inmediatamente.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente, antes de la administración, por partículas materiales y decoloración.

Deben considerarse los procedimientos para el manejo y eliminación apropiados de fármacos anticancerígenos. Se han publicado varios lineamientos en este aspecto, no obstante, no hay un consenso general de que todos los procedimientos recomendados en dichos lineamientos sean necesarios o apropiados.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente, antes de la administración, por partículas materiales y decoloración.

Deben considerarse los procedimientos para el manejo y eliminación apropiados de fármacos anticancerígenos. Se han publicado varios lineamientos en este aspecto, no obstante, no hay un consenso general de que todos los procedimientos recomendados en dichos lineamientos sean necesarios o apropiados.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

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

No se han emprendido estudios para investigar la presencia de metabolismo fenotípico, pero se ha identificado hidroxilación de los compuestos originales a los metabolitos con actividad antitumor.

Dacarbazina se metaboliza por el citocromo P450 (CYP1 A1, CYP1A2, y CYP2E1). Esto debe tenerse en consideración si se coadministran otros medicamentos que sean metabolizados por las mismas enzimas hepáticas.

La inhibición de la xantinoxidasa inducida por dacarbacina puede producir efectos hipoureémicos aditivos cuando se emplea simultáneamente con alopurinol.

La administración simultánea con levodopa, hace que disminuya la respuesta a levodopa.

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 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. Incompatibilidades

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

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría de riesgo: C.

Dacarbazina demostró ser teratogénica en ratas cuando se administró en 20 veces la dosis humana diaria en el día 12 de la gestación. Cuando se administró en 10 veces la dosis humana diaria en ratones machos (dos veces semanalmente por 9 semanas), no se afectó la libido del macho, a pesar de que las hembras se aparearon a los machos, hubo mayor incidencia de reabsorciones que controles. En conejos, la dosis de dacarbazina 7 veces mayor a la dosis diaria humana dadas en los días 6 al 15 de gestación, resultaron en anomalías del esqueleto en los fetos. No hay estudios adecuados y bien controlados en el mujeres embarazadas.

No se conoce que el medicamento se excrete en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche y al potencial de tumorigenicidad mostrado por dacarbazina inyectable en los estudios en animales, debe tomarse una decisión, si discontinuar la lactancia o interrumpir el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deberán evitar el embarazo durante el tratamiento con dacarbazina.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Debido a la frecuente aparición de efectos indeseables, no es aconsejable conducir ni hacer funcionar maquinaria.

Sobredosis:

Pueden ocurrir supresión de la médula ósea grave y aplasia de la médula ósea, debido a sobredosis.

Proporcionar tratamiento de soporte y cuidadoso control hematológico.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01AX04

Grupo Farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01A: Agentes alquilantes, L01AX: Otros agentes alquilantes.

Aunque no se conoce el mecanismo de acción exacto, se han presentado tres hipótesis:

Inhibición de la síntesis de ADN por actuación como un análogo de purina.

Acción como agente alquilante.

Interacciones con los grupos sulfidrilos.

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

Después de la administración intravenosa de Dacarbazina, el volumen de distribución excede el contenido total de agua del cuerpo, lo cual sugiere localización en algún tejido corporal, posiblemente el hígado. Tiene una cinética de orden bifásico: la semivida media inicial es solo de 19 minutos, la vida media terminal es de 5 horas. En un paciente con insuficiencia hepática o renal, se prolongan las semividas 55 minutos y 7,2 horas. El promedio acumulado de eliminación de la dacarbazina intacta en la orina es de 40 % de la dosis inyectada en 6 horas.

Dacarbazina a nivel renal está bastante más sujeta por secreción tubular que por filtración glomerular. A concentraciones terapéuticas no se aprecia ligada a las proteínas plasmáticas.

Dacarbazina en hombre se degrada extensamente. Además el 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) es el principal metabolito de Dacarbazina excretado en la orina, el cual no se deriva endogénicamente, pero sí de la Dacarbazina inyectada, debido a que la administración de Dacarbazina radioactiva etiquetada con ^{14}C en la porción de imidazol de la molécula (Dacarbazina-2- ^{14}C) da lugar a AIC-2- ^{14}C .

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

Para la eliminación y la información sobre seguridad, hay que seguir las directrices sobre la manipulación segura de los fármacos antineoplásicos.

Evitar el contacto innecesario con el producto. En caso de contacto de la solución con la piel, las mucosas o los ojos, lavar inmediatamente a fondo con agua. Para limpiar la piel se puede usar jabón.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 13 de febrero de 2024.