

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	DACARBAZINA 200 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para solución inyectable IV o infusión IV.
<b>Fortaleza:</b>	200 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 vial de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	FÁRMACO URUGUAYO S.A., Montevideo, Uruguay. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-09-013-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	2 de febrero de 2009
<b>Composición:</b>	
Cada vial contiene:	
Dacarbazina	200,0 mg
Ácido cítrico anhidro	
Manitol	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Linfoma de Hodgkin.  
Melanoma maligno metastásico.  
Tratamiento de tumores sólidos o linfomas.  
Sarcoma de partes blandas.  
Apudomas de varios orígenes, neuroblastomas de los niños, tumores bronquiales.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a dacarbazina.  
No deben administrarse vacunas a virus vivos atenuados durante el tratamiento.  
Debido a su efecto mielosupresor, está contraindicado el uso en caso de patología pre-existente de la médula ósea con insuficiencia medular que pueda determinar toxicidad inaceptable debido al uso de agentes antineoplásicos.  
No puede utilizarse dacarbazina hasta tanto no se recuperen los recuentos en sangre periférica en caso de aplasia post-quimioterapia previa.

### Precauciones:

Se han reportado casos de necrosis hepática con el uso de dacarbazina.  
Los estudios en animales indican que es potencialmente carcinogénico y teratogénico.

La extravasación en el sitio de inyección puede determinar daño tisular y dolor intenso. En caso de extravasación, deberán protegerse de la luz los tejidos afectados. Pueden ocurrir reacciones severas de hipersensibilidad.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Debe ser administrado exclusivamente bajo la supervisión de un médico y por equipo de salud con experiencia en el uso de quimioterapia antineoplásica.

Debido a que es un medicamento mielodepresor, deberá controlarse en forma seriada el recuento sanguíneo durante el tratamiento por el riesgo de anemia, leucopenia y trombocitopenia.

La solución una vez reconstituida debe diluirse en solución de glucosa al 5% o solución de cloruro de sodio al 0,9% para su administración. La infusión intravenosa se realiza en un período de 30 a 60 minutos.

No exceder la dosis prescrita.

Es incompatible utilizar dacarbazina en una misma solución mezclada con heparina.

No debe administrarse hemisuccinato de hidrocortisona al mismo tiempo que dacarbazina debido al riesgo de precipitación.

### **Efectos indeseables:**

La toxicidad aguda más frecuente consiste en anorexia, náuseas y vómitos comenzando 1 a 3 horas después de la inyección, con una duración de 1 a 12 horas. Esta toxicidad gastrointestinal es de origen central y es máxima en el primer día de tratamiento y disminuye significativamente en los siguientes días cuando se realiza la administración en varios días sucesivos.

Otras manifestaciones frecuentes incluyen: el síndrome seudogripal con malestar, debilidad, mialgias y fiebre de hasta 40 °C.

La mielodepresión puede ser la toxicidad que limita la dosis y suele manifestarse principalmente por leucopenia y trombocitopenia con nadir entre los días 7 y 10 del tratamiento.

La extravasación de la droga durante la infusión intravenosa puede provocar severo dolor y daño tisular.

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

Con escasa frecuencia pueden ocurrir reacciones anafilácticas severas.

Se han reportado casos de trombosis venosa hepática y necrosis hepática.

La toxicidad crónica en el hombre consiste en disfunción renal y daño hepático, que no son frecuentes.

Deben tenerse en consideración los posibles efectos carcinogénicos y teratogénicos de la dacarbazina.

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

En la preparación de la solución se debe reconstituir el contenido del vial con agua para inyectables en el momento de usar, de modo de obtener una solución límpida conteniendo 10 mg/ml.

Linfoma de Hodgkin

Integra el protocolo ABVD de tratamiento del linfoma de Hodgkin que se reitera cada 28 días y se resume a continuación:

\*Doxorrubicina 25 mg/m<sup>2</sup> I.V. días 1 y 15.

\*Bleomicina 10 unidades/m<sup>2</sup> I.V. días 1 y 15.

\*Vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> I.V. días 1 y 15.

\*Dacarbazina 375 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 15.

### Melanoma maligno

La dosis deberá referirse al protocolo a utilizar. La dosis habitual es de 150 - 250 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días utilizado como monoterapia o en asociación a otros fármacos.

Existen protocolos con dosis altas de dacarbazina (850 mg/m<sup>2</sup>) para el tratamiento de esta patología.

La solución reconstituida y adicionalmente diluida debe utilizarse inmediatamente.

### USO EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA o RENAL

En caso de insuficiencia renal o insuficiencia hepática, se verá incrementada la vida media y la toxicidad por lo que en estas situaciones es posible considerar un ajuste de la dosis.

Para el caso de insuficiencia renal, una opción es reducir la dosis a administrar de dacarbazina según la siguiente pauta:

Aclaramiento de creatinina menor a 30 mL/minuto administrar 70% de la dosis calculada.

Aclaramiento de creatinina entre 31 y 45 mL/minuto: administrar 75% de la dosis calculada.

Aclaramiento de creatinina entre 45 y 60 mL/minuto administrar 80% de la dosis calculada.

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

Es sustrato mayor de CYP1A2 y 2E1 por lo que deberá evitarse el uso concomitante de inductores o inhibidores potentes de estas vías enzimáticas.

El uso de dacarbazina puede disminuir la acción de levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

No debe administrarse en combinación con fotemustina dado el riesgo aumentado de toxicidad pulmonar (distress respiratorio del adulto). En caso de utilizar ambas drogas, deberá respetarse como mínimo un intervalo de una semana entre la última administración de fotemustina y la primera de dacarbazina.

La metabolización hepática de dacarbazina podría verse incrementada debido al uso concomitante de inductores del sistema enzimático hepático (tales como barbitúricos o fenitoina)

Está contraindicado el uso concomitante de vacunas a virus vivos atenuados.

No debe utilizarse concomitantemente Hypericum perforatum.

### Uso en Embarazo y lactancia:

Es un fármaco con potencial teratogénico por lo que sólo deberá ser utilizado en caso de embarazo si el beneficio del tratamiento supera los riesgos sobre el feto. Las mujeres en edad reproductiva deberán ser advertidas de los riesgos potenciales en caso de embarazo así como evitar el mismo eficazmente durante el tratamiento.

Debido a la posibilidad de excreción en la leche materna, se contraindica la lactancia durante el tratamiento.

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

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

### Sobredosis:

En caso de sobredosificación es esperable observar una exacerbación de los efectos adversos descritos.

No existe antídoto específico. El tratamiento es sintomático, especialmente deberá controlarse la mielodepresión

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01AX04

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e Inmunomoduladores, L01: Agentes antineoplásicos, L01A: Agentes alquilantes, L01AX: Otros agentes alquilantes.

El mecanismo de acción no está totalmente dilucidado para este agente ciclo dependiente, pero no claramente fase dependiente. Como mecanismo principal de acción se postula:

a) La dacarbazina es el más importante de los derivados triazeno-imidazólicos. Se le designó primero como posible inhibidor de la síntesis de purinas, siendo un derivado dialquilamino de diazo-IC; un compuesto citotóxico inestable que posee una actividad débil en sistemas tumorales animales, y presumiblemente bloquee la síntesis de novo de nucleótidos de purina por interferencia.

b) La dacarbazina es demetilada oxidativamente in vivo e in vitro por los microsomas hepáticos y da presumiblemente el compuesto monometilo triazeno o MTIC, directamente citotóxico in vitro y que es responsable por la metilación del ADN. Este mecanismo alquilante probablemente sea el mecanismo principal de acción de la dacarbazina, más que la interferencia con la síntesis de purinas.

Puede ocurrir resistencia a la acción de dacarbazina, de mecanismo probablemente similar a la resistencia secundaria de otros agentes alquilantes.

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

Luego de la inyección intravenosa se distribuye rápidamente en los tejidos (probablemente con una localización preferentemente hepática) con una vida media plasmática inicial de aproximadamente 20 minutos y una vida media terminal de aproximadamente 5 horas. La vida media se prolonga en caso de insuficiencia hepática o renal. Se une en baja proporción a proteínas plasmáticas (inferior a 20%). Cruza escasamente la barrera hemato-encefálica. Es metabolizada principalmente a nivel hepático siendo el principal metabolito el 5-aminoimidazol-4-carboxamida. Aproximadamente la mitad de la dosis se elimina en forma incambiada a nivel renal por secreción tubular.

**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 líquido. 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:** 31 de mayo de 2024.