ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДАКАРБАЗИН МЕДАК

(DACARBAZINE MEDAC)

Склад:

діюча речовина: dacarbazine;

1 флакон містить дакарбазину цитрат у перерахуванні на дакарбазин 100 мг або 200 мг, або

500 мг, або 1000 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна безводна, маніт (Е 421).

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для ін’єкцій або інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або світло-жовтого кольору порошок або спечена маса.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкілуючі сполуки.

Код АТХ L01A X04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дакарбазин – алкілуючий цитостатичний засіб триазенової структури.

Механізм дії полягає у пригніченні росту клітин (що не пов’язано з клітинним циклом) та в інгібуванні синтезу ДНК. Дакарбазин також має алкілуючий ефект та може включатися в інші цитостатичні механізми.

Вважається, що сам дакарбазин не має антинеопластичного ефекту, але в результаті мікросомального N-деметилування він швидко перетворюється на 5-аміно-імідазол-4-карбоксамід та метильний катіон, що зумовлює алкілуючу дію дакарбазину.

Фармакокінетика.

Розподіл.

Після внутрішньовенного введення дакарбазин швидко проникає у тканини. Зв’язування з білками плазми крові становить 5 %. Кінетика у плазмі крові двофазова, з початковим періодом напіввиведення (розподіл) 20 хвилин та термінальним – приблизно 0,5-3,5 години.

Біотрансформація.

Дакарбазин є неактивним, доки не метаболізується у печінці цитохромом Р 450, що призводить до утворення активних N-деметильованих сполук HMMTIC та MTIC. Цей процес каталізується ферментами CYP1A1, CYP1A2 та CYP2E1.

MTIC надалі метаболізується до 5-аміно-імідазолу-4-карбоксаміду (AIC).

Виведення.

Дакарбазин метаболізується головним чином у печінці шляхом як гідроксилювання, так і деметилювання. Приблизно 20-50 % лікарського засобу виводиться у незміненому стані нирками за рахунок канальцевої секреції.

Доклінічні дані безпеки

Дакарбазин проявляє мутагенні, канцерогенні і тератогенні ефекти, які виявляються в експериментальних тест-системах.

Клінічні характеристики.

Показання.

Злоякісна метастазуюча меланома.

У складі комбінованої хіміотерапії:

– хвороба Ходжкіна;

– прогресуюча саркома м¢яких тканин (крім мезотеліоми, саркоми Капоші) у дорослих.

Протипоказання.

– Гіперчутливість до дакарбазину або до будь-якої іншої складової препарату;

– період вагітності або годування груддю;

– лейкопенія та/або тромбоцитопенія;

– тяжка печінкова та/або ниркова недостатність

– у пацієнтів із супутнім проведенням вакцинації проти жовтої лихоманки або з супутнім застосуванням фотемустину.

Особливі заходи безпеки. Слід дотримуватися стандартних запобіжних заходів при роботі з цитотоксичними лікарськими засобами, що мають тератогенний, мутагенний та канцерогенний ефект.

Дакарбазин – протипухлинний агент. Перш ніж відкрити флакон, необхідно ознайомитися з правилами роботи з цитостатиками.

Дакарбазин можна відкривати лише досвідченим мед. працівникам. Так само, як і у всіх випадках роботи з цитостатиками, слід уникати впливу препарату на персонал. У період вагітності слід уникати будь-якого контакту з цитостатиками. Приготування розчину проводити у спеціальному місці, працюючи над підносом, який можна мити, або над адсорбуючим папером, під який підстилати пластикову підстилку.

Потрібно вдягати відповідні захисні окуляри, рукавички, маску на обличчя та фартух. Шприци та засоби для введення слід ретельно збирати, щоб забезпечити їх герметичність та уникнути витікання розчину препарату.

При потраплянні розчину на будь-яку поверхню її слід негайно ретельно вимити, також вимити руки та обличчя.

У разі витікання розчину рідину прибирати за допомогою адсорбуючого матеріалу. Увесь контамінований матеріал підлягає утилізації (спалюванню).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У разі попереднього або супутнього лікування препаратами, що чинять несприятливу дію на кістковий мозок (цитостатики, променева терапія), можливе посилення мієлотоксичності дакарбазину.

Вивчення метаболізму не проводилося, але відомо, що гідроксилювання початкової речовини сприяє підсиленню її протипухлинної дії. Дакарбазин метаболізується у печінці за допомогою Р 450 (CYP1A1, CYP1A2 та CYP2E1). Це необхідно враховувати у разі одночасного призначення лікарських засобів, що метаболізуються цими ж ферментами.

Дакарбазин може посилювати фотосенсибілізуючу дію метоксипсоралену.

Введення живих вакцин пацієнтам, імунітет яких порушено в результаті лікування хіміотерапевтичними засобами, такими як дакарбазин, може спричинити серйозні та потенційно летальні інфекції. Тому під час терапії дакарбазином слід уникати імунізації живими вакцинами. Як правило, рекомендується використовувати живі вірусні вакцини з обережністю тільки після припинення хіміотерапії та врахування імунного статусу пацієнта залежно від захворювання та інших методів лікування. Вакцинацію живими вакцинами потрібно проводити не раніше ніж через 3 місяці після закінчення хіміотерапії. За необхідності можна використовувати інактивовані вакцини.

Злоякісні пухлини підвищують ризик тромбозів, тому звичайною практикою є одночасне призначення антикоагулянтів. Якщо пацієнт отримує пероральні антикоагулянти, потрібно частіше контролювати міжнародний нормалізаційний індекс (INR) у зв’язку з різною індивідуальною чутливістю та можливою взаємодією антикоагулянтів і цитостатиків.

Слід уникати одночасного застосування з фенітоїном, оскільки зменшення абсорбції фенітоїну в шлунково-кишковому тракті може підвищити схильність до судом.

Одночасне застосування фотемустину може викликати гостру легеневу токсичність (гострий респіраторний дистрес-синдром дорослих), що може призвести до летального наслідку. Фотемустин і дакарбазин не слід застосовувати одночасно. Дакарбазин можна застосовувати тільки через тиждень після введення фотемустину.

Одночасне застосування циклоспорину (і в деяких випадках такроліму) вимагає ретельного нагляду, оскільки може підсилювати імуносупресію та лімфопроліферацію.

Особливості застосування.

Терапію має проводити досвідчений лікар онколог-гематолог у медичних закладах, де є можливість перевірити клінічні, біохімічні та гематологічні показники протягом та після терапії.

Якщо з’явилися реакції гіперчутливості або функціональна ниркова чи печінкова недостатність, слід негайно припинити лікування дакарбазином. Якщо спостерігаються оклюзивні захворювання печінкових вен, подальше лікування цим препаратом протипоказане.

Примітка. Лікар має знати про тяжке ускладнення терапії (що рідко виникає і є наслідком некрозу печінки), зумовлене закупорюванням внутрішньопечінкових вен. Тому необхідно проводити періодичний контроль розміру печінки, її функції та аналіз крові (особливо рівень еозинофілів). У деяких випадках при підозрі на обструкцію вен є ефективною рання терапія високими дозами кортикостероїдів (наприклад гідрокортизон 300 мг на добу) з або без гепарину чи тканинних активаторів плазміногену.

Тривала терапія може спричинити кумулятивну токсичну дію на кістковий мозок.

Враховуючи можливе пригнічення функції кісткового мозку, необхідно періодично проводити перевірку рівня лейкоцитів, еритроцитів та тромбоцитів у крові. Пригнічення гемопоезу може бути підставою для тимчасового або остаточного припинення терапії цим препаратом. Екстравазація препарату під час внутрішньовенного введення призводить до ушкодження тканин та сильного болю.

Протягом терапії дакарбазином необхідно утримуватися від прийому алкоголю та гепатотоксичних препаратів.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків і жінок

Через генотоксичний потенціал дакарбазину жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування лікарським засобом Дакарбазин Медак і протягом 6 місяців після завершення лікування.

Чоловікам рекомендується використовувати ефективні засоби контрацепції та не зачинати дитину під час прийому лікарського засобу Дакарбазин Медак і протягом 3 місяців після завершення лікування.

Пацієнтки, які планують завагітніти, повинні звернутися до генетичної консультації після періоду застосування контрацептивів (див. розділ «Застосування у період вагітності або

годування груддю»).

Застосування у період вагітності або годування груддю

Вагітність

Було показано, що дакарбазин чинить мутагенну, тератогенну та канцерогенну дію на тварин. Слід припускати, що у людей існує підвищений ризик тератогенних ефектів. Тому Дакарбазин Медак протипоказаний під час вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків і жінок

Через генотоксичний потенціал дакарбазину жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування лікарським засобом Дакарбазин Медак і протягом 6 місяців після завершення лікування.

Чоловікам рекомендується використовувати ефективні засоби контрацепції та не зачинати дитину під час прийому лікарського засобу Дакарбазин Медак і протягом 3 місяців після завершення лікування.

Період годування груддю

Дакарбазин Медак протипоказаний у період годування груддю (див. розділ «Протипоказання»).

Фертильність

У зв’язку з генотоксичним потенціалом дакарбазину пацієнтам рекомендується проконсультуватися щодо методів збереження фертильності перед початком лікування дакарбазином. Після лікування дакарбазином пацієнткам, які планують вагітність, рекомендується звернутися до генетичної консультації.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дакарбазин може впливати на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами через побічні реакції з боку центральної нервової системи, нудоту та блювання.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньовенно. Терапію має проводити лікар, який має досвід роботи в онкології та гематології.

Злоякісна меланома

При монотерапії дакарбазин призначати, як правило, у дозі 200-250 мг/м^2 поверхні тіла у вигляді внутрішньовенної ін’єкції 1 раз на добу протягом 5 діб, повторні курси – кожні 3 тижні.

Як альтернативу внутрішньовенній болюсній ін’єкції розчин дакарбазину можна вводити

способом короткотривалої інфузії (протягом 15-30 хвилин).

Також можливо призначати дакарбазин як внутрішньовенну інфузію у дозі 850 мг/м^2 1 раз на добу і потім 1 раз кожні 3 тижні.

Хвороба Ходжкіна.

Дакарбазин призначають у дозі 375 мг/м^2 поверхні тіла (внутрішньовенно) кожні 15 діб. У цьому випадку дакарбазин застосовувати у комбінації з доксорубіцином, блеоміцином та вінбластином (ABVD-режим).

Саркома м'яких тканин у дорослих.

Для лікування саркоми м'яких тканин у дорослих дакарбазин призначати у дозі 250 мг/м^2 на добу внутрішньовенно (1-5 днів) у комбінації з доксорубіцином кожні 3 тижні (ADIC-режим).

Під час терапії дакарбазином потрібно робити періодичну перевірку показників крові, функціонального стану нирок та печінки. Оскільки часто спостерігаються реакції з боку шлунково-кишкового тракту, рекомендується проводити підтримуючу терапію та застосовувати протиблювальні засоби.

Оскільки можуть виникнути шлунково-кишкові і гематологічні порушення, перед кожним курсом терапії дакарбазином необхідний ретельний аналіз показника ризик-користь.

Тривалість лікування.

Тривалість лікування лікар визначає індивідуально для кожного випадку, враховуючи багато факторів (тип та стадія захворювання, комбінована терапія, побічні ефекти та лікувальний ефект, які спричиняє дакарбазин тощо). У випадку хвороби Ходжкіна зазвичай рекомендується провести 6 циклів ABVD комбінованої терапії. У випадку саркоми м'яких тканин та злоякісної меланоми тривалість лікування визначається ефективністю дакарбазину та толерантністю до нього пацієнта.

Ниркова та печінкова недостатність

Якщо у пацієнта лише незначне порушення функції нирок або печінки, коригування дози необов'язкове. У хворих із комбінованою нирковою та печінковою недостатністю збільшується час виведення дакарбазину. Проте досі немає ніяких затверджених рекомендацій щодо зменшення дози для таких хворих.

Люди літнього віку.

Немає ніяких рекомендацій щодо застосування дакарбазину людям літнього віку, оскільки відсутній достатній досвід застосування цього препарату даній категорії пацієнтів.

Спосіб застосування

Запобіжні заходи, яких необхідно вжити перед застосуванням та під час введення лікарського засобу

§ Дакарбазин чутливий до дії сонячного світла. Всі розчини дакарбазину необхідно захищати від дії світла, у т. ч. і під час введення (стійкий до світла інфузійний набір).

§ Введення слід проводити дуже обережно, уникаючи потрапляння розчину дакарбазину у

тканини, адже це може спричиняти ураження тканин та біль у місці введення. Якщо екстравазація відбулася, введення слід негайно припинити, а залишок дози ввести в іншу вену.

Інструкції щодо розчинення лікарського засобу перед введенням див. нижче.

Швидкість введення.

Дози менше 200 мг/м^2 можна повільно вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції. Більші дози дакарбазину (від 200 до 850 мг/м^2) слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 15-30 хвилин.

Рекомендується спочатку перевірити прохідність судини шляхом введення 5-10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для інфузій або 5 % розчину глюкози. Ці ж самі розчини використовують для промивання флакона після ін'єкцій від залишкових кількостей препарату.

При розчиненні у воді без подальшого розведення 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій або 5 % розчином глюкози, одержані розчини 100 та 200 мг дакарбазинує гіпоосмолярними (100 мОсмоль/кг), тому їх слід вводити повільно, понад 1 хвилину, замість швидкого болюсного внутрішньовенного введення за кілька секунд.

Приготування розчину для внутрішньовенного введення.

Розчин готувати безпосередньо перед введенням, використовувати негайно.

Дакарбазин чутливий до сонячного світла, тому всі засоби для приготування та введення розчину необхідно захищати від світла, наприклад системи для вливання з полівінілхлориду, стійкі до світла.

При використанні звичайних систем для вливання їх слід обгортати УФ-стійкою фольгою.

а) Приготування розчину Дакарбазин Медак, 100 мг

Асептично вводити 10 мл води для ін'єкцій у флакон з препаратом і струшувати до повного розчинення. Свіжоприготовлений розчин, що містить 10 мг/мл дакарбазину (осмолярність розчину r = 1,007 г/мл), вводити повільно внутрішньовенно.

Для внутрішньовенної інфузії одержаний свіжоприготовлений розчин розводити у 200-300 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або 5 % розчину глюкози. Цей розчин вводити як короткотривалу внутрішньовенну інфузію протягом 15-30 хвилин.

б) Приготування розчину Дакарбазин Медак, 200 мг

Асептично вводити 20 мл води для ін'єкцій у флакон з препаратом і струшувати до повного розчинення. Свіжоприготовлений розчин, що містить 10 мг/мл дакарбазину, (осмолярність розчину r = 1,007 г/мл), вводити повільно внутрішньовенно.

Для внутрішньовенної інфузії одержаний розчин розводити у 200-300 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або 5 % розчину глюкози. Цей розчин вводити як короткотривалу

внутрішньовенну інфузію протягом 15-30 хвилин.

в) Приготування розчину Дакарбазин Медак, 500 мг

Асептично вводити 50 мл води для ін'єкцій у флакон з препаратом і струшувати до повного розчинення. Свіжоприготовлений розчин, що містить 10 мг/мл дакарбазину (осмолярність розчину r = 1.007 г/мл), розчинити у 200-300 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або 5 % розчину глюкози. Отриманий розчин для інфузій, що містить 1,4-2,0 мг/мл дакарбазину, вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 20-30 хвилин.

г) Приготування розчину Дакарбазин Медак, 1000 мг

Асептично вводити 50 мл води для ін'єкцій у флакон з препаратом і струшувати до повного розчинення. Свіжоприготовлений розчин, що містить 20 мг/мл дакарбазину, (осмолярність розчину r = 1,015 г/мл), розчинити у 200-300 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або 5 % розчину глюкози. Отриманий розчин для інфузій, що містить 2,8-4,0 мг/мл дакарбазину, вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 20-30 хвилин.

Дакарбазин Медак використовується лише одноразово. Перед введенням розчин візуально перевіряти, використовувати лише прозорий, практично вільний від нерозчинених частинок розчин. Не використовувати розчин з механічними включеннями.

Розчини, що не пройшли візуальної перевірки, потрібно знищити.

Усі матеріали, що використовували при виготовленні та введенні розчину, необхідно утилізувати (спалювати) відповідно до чинного законодавства.

Діти.

Безпека та ефективність застосування дакарбазину у дітям/підліткам віком < 15 років на сьогодні не вивчена. Не можна надати особливих рекомендацій щодо застосування дакарбазину у педіатрії, поки не будуть отримані додаткові дані.

Передозування.

Першими очікуваними ускладненнями при передозуванні дакарбазину є пригнічення функції кісткового мозку, зрештою аплазія кісткового мозку, яка виникає через 2 тижні. Зменшення рівня лейкоцитів та тромбоцитів може спостерігатися на 4-му тижні. Навіть якщо передозування лише підозрюється, необхідно проводити довготривалий моніторинг показників крові пацієнта.

Не слід допускати передозування дакарбазином. Специфічний антидот невідомий.

Побічні реакції.

Побічні реакції класифікуються за частотою виникнення: дуже поширені (> 1/10), поширені (> 1/100, < 1/10), непоширені (> 1/1000, < 1/100), рідко поширені (> 1/10000, < 1/1000), дуже рідко поширені (< 1/10000), невідомо (не можна визначити за наявними даними).

Інфекції та інвазії: непоширені – інфекції.

З боку кровоносної та лімфатичної систем: поширені – анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія; рідко поширені – панцитопенія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи: рідко поширені – анафілактичні реакції.

З боку нервової системи: рідко поширені – головний біль, погіршення зору, сплутаність свідомості, судоми, парестезія обличчя.

З боку судин: рідко поширені – припливи.

З боку шлунково-кишкового тракту: поширені – анорексія, нудота, блювання; рідко поширені – діарея.

З боку гепатобіліарної системи: рідко поширені – обструкція печінкової вени – до некрозу печінки, синдром Бадда – Кіарі (з потенційно летальним кінцем).

З боку сечовидільної системи: рідко поширені – ниркова недостатність.

З боку шкіри та шкірних придатків: непоширені – алопеція, гіперпігментація, фотосенсибілізація; рідко поширені – еритема, макулопапульозна екзантема, кропив'янка.

Загальні і місцеві порушення: непоширені – грипоподібний синдром; рідко поширені – запалення у місці введення.

Лабораторні показники: рідко поширені – підвищення рівня печінкових ензимів (наприклад алкілфосфатази, АСТ, АЛТ), підвищення рівня лактатдегідрогенази (LDH), креатиніну та сечовини.

Часто спостерігалися зміни в аналізі крові (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), які були дозозалежними і відстроченими, з найнижчою частотою після 3-4-го тижня лікування.

Після застосування дакарбазину спостерігався грипоподібний синдром із втомою, ознобом, гарячкою і м'язовим болем. Ці симптоми можуть повторюватися і після наступних введень.

Під час монотерапії дакарбазином або у комбінованій терапії рідко спостерігався некроз печінки внаслідок закупорки внутрішньопечінкових вен (вено-облітеруюча хвороба печінки), який виникав під час другого циклу лікування. Симптомами були гарячка, еозинофілія, біль у животі, збільшення печінки, жовтяниця і шок, які швидко прогресували протягом кількох годин або днів. Оскільки був описаний летальний наслідок, слід приділяти підвищену увагу появі таких симптомів.

Подразнення у місці введення та деякі системні побічні реакції вважаються результатом формування продуктів фотодеградації.

Після ін'єкції можуть спостерігалися парестезія і почервоніння обличчя.

Дуже рідко можуть спостерігатися алергічні реакції на шкірі, такі як еритема, макулопапульозна еритема або кропив'янка.

Паравенозна ін'єкція може призвести до місцевого болю і некрозу.

Звіти про небажані лікарські реакції.

Звіти про небажані лікарські реакції після реєстрації лікарського засобу дуже важливі. Вони дозволяють продовжувати моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. У випадку виникнення будь-яких лікарських реакцій слід повідомити лікаря.

Термін придатності. 3 роки.

Термін придатності відновленого розчину Дакарбазин Медак 100 мг (200 мг, 500 мг, 1000 мг)):

Хімічна і фізична стабільність зберігалась протягом 48 годин при температурі 2 - 8 °С у захищеному від світла місці.

З мікробіологічної точки зору розчин необхідно використати негайно. Якщо розчин не був використаний негайно, користувач несе відповідальність за тривалість і умови зберігання, які не мають перевищувати 24 години при температурі 2-8 °С, якщо розведення не проводили у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Термін придатності відновленого і в подальшому розведеного розчину Дакарбазин Медак 100 мг (200 мг, 500 мг, 1000 мг):

Хімічна і фізична стабільність зберігалась протягом 2 годин при температурі 25 °С в поліетиленових контейнерах, та протягом 24 годин при температурі 2 - 8 °С у захищеному від світла місці в поліетиленових контейнерах та у скляних флаконах.

З мікробіологічної точки зору відповлений і розведений розчин слід використовувати негайно.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці для захисту від світла.

Несумісність.

Дакарбазин за хімічною структурою несумісний з гепарином, гідрокортизоном, L-цистеїном і натрію гідрокарбонатом.

Упаковка. По 10 скляних флаконів по 100 мг або по 200 мг дакарбазину у картонних упаковках; по 1 скляному флакону по 500 мг або по 1000 мг дакарбазину у картонних упаковках.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина.