

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ДАКАРБАЗИН МЕДАК

(DACARBAZINE MEDAC)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: dacarbazine; 5-(3,3-диметил-1-триазено)-імідазол-4-карбоксамід;

основні фізико-хімічні властивості: стерильний ліофілізат від білого до жовтуватого кольору;

склад: 1 флакон містить: дакарбазину цитрат в перерахуванні на дакарбазин 100 мг, 200 мг, 500 мг, або 1000 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна безводна, маніт.

Форма випуску. Порошок для приготування розчину для ін'єкцій або інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки.

Код АТС L01 AX04.

Фармакологічні властивості. *Фармакодинаміка.* Дакарбазин – алкілюючий цитостатичний засіб триазенової структури.

Механізм дії полягає в пригніченні росту клітин (що не пов'язано з клітинним циклом) та в інгібуванні синтезу ДНК. Дакарбазин також має алкілюючий 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, які зумовлюють алкілюючу дію дакарбазину.

Фармакокінетика. Після внутрішньовенного введення дакарбазин швидко проникає в тканини. Зв'язування з білками плазми крові становить 5 %. Кінетика в плазмі двофазова, з початковим періодом напіввиведення 20 хвилин та термінальним – приблизно 0,5–3,5 години. Дакарбазин є неактивним, доки не метаболізується у печінці цитохромом P450, що призводить до утворення активних N-деметильованих сполук НММТІС та МТІС. Цей процес каталізується ферментами CYP1A1, CYP1A2 та CYP2E1.

МТІС надалі метаболізується до 5-аміно-імідазолу-4-карбоксаміду (АІС). Дакарбазин підлягає в печінці як гідроксилюванню, так і деметилуванню. Приблизно 20-50 % лікарського засобу виводиться у незміненому стані нирками за рахунок канальцевої секреції на протязі 6 годин.

Доклінічні дані безпеки

Дакарбазин виявляє мутагенні, канцерогенні і тератогенні ефекти, які були виявлені у ході експериментальних досліджень.

Показання для застосування. Злоякісна метастазуюча меланома.

У складі комбінованої хіміотерапії.

Хвороба Ходжкіна. Прогресуюча саркома м'яких тканин (крім мезотеліоми, саркоми Капоші) у дорослих.

Спосіб застосування та дози. Застосовують внутрішньовенно. Терапію повинен проводити лікар, який має досвід роботи в онкології та гематології.

Дакарбазин чутливий до дії сонячного світла. Всі розчини дакарбазину мають бути захищені від дії світла, також і під час введення (стійкий до світла інфузійний набір).

Введення слід проводити дуже обережно, уникаючи потрапляння розчину дакарбазину в тканини, адже це може спричинити пошкодження тканин та біль у місці введення. Якщо екстравазація відбулася, введення слід негайно припинити, а залишок дози ввести в іншу вену.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Можна використати такі режими. Для подальшого детального ознайомлення слід вдаватися до наукової літератури.

Злоякісна меланома.

При монотерапії дакарбазин призначають, як правило, у дозі 200-250 мг/м² поверхні тіла у вигляді внутрішньовенної ін'єкції 1 раз на добу протягом 5 діб, повторні курси - кожні 3 тижні.

Як альтернативу внутрішньовенній болусній ін'єкції розчин дакарбазину можна вводити способом короткотривалої інфузії (протягом 15-30 хв).

Також можливо призначити дакарбазин як внутрішньовенну інфузію в дозі 850 мг/м² 1 раз на добу і потім 1 раз кожні 3 тижні.

Хвороба Ходжкіна.

Дакарбазин призначають у дозі 375 мг/м² поверхні тіла на добу (внутрішньовенно) кожні 15 діб. У цьому випадку дакарбазин застосовують у комбінації з доксорубіцином, блеоміцином та вінбластином (ABVD режим дозування).

Саркома м'яких тканин у дорослих.

Для лікування саркоми м'яких тканин у дорослих Дакарбазин призначають у дозі 250 мг/м² на добу внутрішньовенно (1-5 днів) в комбінації з доксорубіцином кожні 3 тижні (ADIC).

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 протиблювотні засоби.

Оскільки можуть виникнути шлунково-кишкові і гематологічні порушення, перед кожним курсом терапії Дакарбазином-медак необхідний ретельний аналіз ризику користі від лікування препаратом.

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 звичайно рекомендують 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.

Швидкість введення.

Дози, менші за 200 мг/м², можуть повільно вводитися як внутрішньовенна ін'єкція. Більші дози дакарбазину (від 200 до 850 мг/м²) повинні вводитися як внутрішньовенна інфузія протягом 15-30 хв.

Рекомендується спочатку перевірити прохідність судин 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 одержаний розчин препарату (100 або 200 мг дакарбазину) є гіпоосмолярним (100 мосмоль/кг), тому його слід уводити повільно, понад 1 хв, замість швидкого болусного внутрішньовенного введення за декілька секунд.

Пацієнти з нирковою та печінковою недостатністю.

Якщо у пацієнта лише незначне порушення функції нирок або печінки, коригування дози необов'язкове. У хворих з 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 у людей літнього віку, оскільки відсутній достатній досвід застосування цього препарату у даної категорії пацієнтів.

Педіатрична практика.

Поки що немає достатньо інформації щодо застосування дакарбазину в педіатрії.

Рекомендації щодо безпечної роботи з препаратом.

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

Дакарбазин можуть відкривати лише досвідчені особи, і так само, як і у всіх випадках роботи з

цитостатиками, слід уникати впливу препарату на персонал. При вагітності слід уникати будь-якого контакту з цитостатиками. Приготування розчину проводять у спеціальному місці, працюючи над підносом, який можна мити, або над адсорбуючим папером, під який підстиляють 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 потрапленні розчину на будь-яку поверхню її слід негайно ретельно вимити, також вимити руки та обличчя.

У разі витікання розчину, рідина прибирається за допомогою адсорбуючого матеріалу. Поверхня, на яку потрапив розчин, миється, увесь контамінований матеріал підлягає утилізації (спалюванню).

Приготування розчину для внутрішньовенного введення:

Розчин готують безпосередньо перед введенням, використовують негайно.

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

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

а) Приготування розчину дакарбазину (дозування 100 мг та 200 мг):

Асептично вносять потрібну кількість води для ін'єкцій (дакарбазин 100 мг – у 10 мл, 200 мг – у 20 мл) у флакон з препаратом і струшують до повного розчинення. Свіжоприготовлений розчин вводять як повільну ін'єкцію.

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

б) Приготування розчину дакарбазину (дозування 500 мг та 1000 мг):

Асептично вносять 50 мл води для ін'єкцій у флакон з препаратом і струшують до повного розчинення. Одержаний розчин розводять у 200-300 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій або 5 % розчину глюкози. Цей розчин вводять як внутрішньовенну інфузію протягом 20-30 хв.

Порошок дакарбазину можна використовувати лише одноразово. Перед введенням розчин візуально перевіряють, використовують лише прозорий, практично вільний від нерозчинених частинок розчин. Будь-яка частина вмісту флакона, що залишається після приготування розчину, знищується, так само як і розчини, що не пройшли візуальної перевірки.

Всі матеріали, що використовувалися при виготовленні та введенні розчину, повинні утилізуватися (спалюватися).

Несумісність.

Дакарбазин – розчин за хімічною структурою несумісний з гепарином, гідрокортизоном, L-цистеїном і натрію гідрогенкарбонатом.

Побічна дія.

Частота:

дуже поширені (1/10), поширені (1/100, 1/10), непоширені (1/1 000, 1/100), рідкі (1/10 000, 1/1 000), дуже рідкі (1/10 000), включаючи поодинокі випадки.

З боку кровоносної та лімфатичної системи: поширені (1/100, 1/10) анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія; рідкі (1/10 000, 1/1 000) панцитопенія, агранулоцитоз. Останні залежать від дози і відстрочені, з низькою частотою, що виникають після 3 - 4 тижня.

З боку імунної системи: рідкі (1/10 000, 1/1 000) анафілактичні реакції.

З боку нервової системи: рідкі (1/10 000, 1/1 000) головний біль, погіршення зору, конфузія, апатія, судоми, парестезія лицьового нерва.

Судинні порушення: рідкі (1/10 000, 1/1 000) приплив крові до обличчя.

З боку шлунково-кишкового тракту: поширені (1/100, 1/10) анорексія, нудота, блювання; рідкі (1/10 000, 1/1 000) діарея.

Гепатобіліарні порушення: рідкі (1/10 000, 1/1 000) обструкція печінкової вени - до некрозу печінки, збільшення активності печінкових ферментів.

Сечовидільна система: рідкі (1/10 000, 1/1 000) ниркова недостатність.

Шкіра та шкірні придатки: непоширені (1/1 000, 1/100) алопеція, гіперпігментація, фотосенсибілізація; рідкі (1/10 000, 1/1 000) еритема, макулопапульозна екзантема, кропив'янка.

Загальні і місцеві порушення: непоширені (1/1 000, 1/100) грипоподібний синдром; рідкі (1/10 000, 1/1 000) запалення в місці введення.

Лабораторні показники: рідкі (1/10 000, 1/1 000) підвищення рівня печінкових ензимів.

Порушення травного тракту, такі як анорексія, нудота, блювання – загальні і тяжкі. У рідких випадках спостерігалась діарея.

Часто спостерігалися зміни в аналізі крові (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія) дозозалежні і відстрочені, з низькою частотою, що виникають після 3 - 4 тижня. Були описані рідкі випадки панцитопенії і агранулоцитозу.

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

У рідких випадках може спостерігатися підвищення активності печінкових ферментів (наприклад, лужної фосфатази).

Під час монотерапії дакарбазином або у комбінованій терапії рідко спостерігався некроз печінки внаслідок закупорення внутрішньопечінкових вен (вено-облітеруюча хвороба печінки), який виникав протягом другого циклу лікування. Мали місце гарячка, еозинофілія, біль у животі, збільшення печінки, жовтуха і шок. Симптоми прогресували протягом декількох годин або днів. Оскільки були повідомлення про летальний кінець, слід уважно і часто перевіряти розмір і функції печінки, а також проводити аналіз крові (особливо вміст еозинофілів). У поодиноких випадках при підозрі на вено-облітеруючу хворобу була успішною терапія з високою дозою кортикостероїдів (наприклад, гідрокортизон 300 мг на добу) або без фібринолітичних агентів подібних до гепарину або тканинних активаторів плазміногену.

Подразнення та деякі побічні реакції, що виникають у місці введення, вважаються результатом формування продуктів фотодегідратації.

Рідко спостерігалось порушення функції нирок з підвищенням в крові концентрації речовин, які виводяться з сечею.

Рідко можуть спостерігатися побічні ефекти з боку центральної нервової системи, такі як головний біль, порушення зору, гальцинації, сонливість і судоми.

Після ін'єкції можуть спостерігатися парестезія і припливи жару до обличчя.

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

Нечасто можуть спостерігатися алопеція, гіперпігментація і фоточутливість шкіри. Були описані рідкі випадки анафілактичних реакцій.

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

Протипоказання.

- гіперчутливість до дакарбазину або до будь-якої іншої складової препарату;
- періоди вагітності та годування груддю;
- лейкопенія та/або тромбоцитопенія;
- тяжка печінкова та/або ниркова недостатність.

Передозування.

Першими очікуваними ускладненнями при передозуванні дакарбазину є пригнічення функції кісткового мозку, зрештою аплазія кісткового мозку, яка виникає через два тижні. Зменшення рівня лейкоцитів та тромбоцитів може спостерігатися на четвертому тижні. Навіть якщо передозування

лише підозрюється, необхідно проводити довготривалий моніторинг показників крові пацієнта.

Специфічний антидот невідомий.

Не слід допускати передозування дакарбазину.

Особливості застосування. Терапію повинен проводити лікар, який має досвід роботи в онкології та гематології, в 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 повинен знати про тяжке ускладнення терапії (що рідко зустрічається і є наслідком некрозу печінки), обумовлене закупорюванням внутрішньопечінкових вен. Тому необхідно проводити періодичний контроль розміру печінки, її функції та аналіз крові (особливо рівень ацидофільних гранулоцитів). 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 кісткового мозку.

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.

Чоловікам рекомендується користуватися надійними засобами контрацепції протягом лікування та протягом 6 місяців після закінчення лікування.

Застосування дакарбазину у дітей: дакарбазин не рекомендується для застосування до отримання достовірних даних щодо застосування препарату у дітей.

Запобіжні заходи.

Слід дотримуватись стандартних запобіжних заходів при роботі з цитостатичними лікарськими засобами, що мають тератогенний, мутагенний та канцерогенний ефект.

Вагітність і годування груддю.

У досліджах на тваринах дакарбазин виявив мутагенну, тератогенну і канцерогенну дію. У людини також існує ризик тератогенної дії. Дакарбазин не рекомендується застосовувати у періоди вагітності і годування груддю.

Потенційний ризик для жінок репродуктивного віку: жінкам репродуктивного віку слід уникати вагітності під час лікування дакарбазином.

Вплив на здатність керувати автомобілем або працювати зі складними механізмами.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

У разі попереднього або супутнього лікування препаратами, що чинять несприятливу дію на кістковий мозок (цитостатичні агенти, радіотерапія), можливе посилення мієлотоксичності Дакарбазину медак.

Вивчення метаболізму не проводилося, але відомо, що гідроксилування вихідної речовини сприяє підсиленню її протипухлинної дії. Дакарбазин метаболізується в печінці за допомогою P₄₅₀ (CYP1A1, CYP1A2, і CYP2E1). Це необхідно враховувати у разі одночасного призначення лікарських засобів, що метаболізуються цими ж ферментами.

Дакарбазин може підсилювати фотосенсибілізуючу дію метоксипсоралену.

Умови та термін зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці, яка захищає препарат від світла, при температурі не вище 25 °С, у недоступному для дітей місці.

Термін придатності – 3 роки.

Готовий розчин можна зберігати не більше 24 годин при температурі від 2 до 8 °С за умови, що його приготування проводилося в асептичних умовах.

Спеціальні вказівки щодо зберігання.

Розчинений та додатково розведений розчин слід також зберігати в захищеному від світла місці.

Хімічна і фізична стабільність зберігається протягом 24 годин при температурі 20 °С у захищеному від світла місці.

Термін зберігання розведеного і у подальшому розведеного розчину Дакарбазину-медак 100 мг (200 мг): розведений і в подальшому розведений розчин слід використати негайно.

Хімічна і фізична стабільність при застосуванні зберігалась протягом 24 годин при температурі 20 °С у захищеному від світла місці.

Термін зберігання розведеного і у подальшому розведеного розчину Дакарбазину-медак 500 мг (1000 мг): розведений і в подальшому розведений розчин слід використати негайно.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Флакони по 100 мг № 10; 200 мг № 10; 500 мг № 1; 1000 мг № 1 в упаковці.

Виробник. „медак ГмБХ”.

Адреса. Феландштрассе, 3, Д-20354 Гамбург, Німеччина.