

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

DACARBAZINE PLIVA 100

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

DACARBAZINE PLIVA 100: Jedna bočica sadrži 100 mg dakarbazina.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

prašak za otopinu za injekciju

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Dakarbazin je indiciran za liječenje bolesnika s metastatskim malignim melanomom.

Ostale indikacije za upotrebu dakarbazina u sklopu kombiniranog liječenja su:

-uznapredovala Hodgkinova bolest,

-uznapredovali sarkomi mekih tkiva u odraslih (osim mezotelioma i Kaposijeva sarkoma).

4.2. Doziranje i način upotrebe

Niže su navedeni standardni protokoli liječenja.

Maligni melanom

Dakarbazin se može primjenjivati kao monoterapija u dozama od 200 do 250 mg/m² tjelesne površine, u obliku intravenske (iv.) injekcije tokom pet dana svake tri sedmice.

Kao alternativa injekciji u bolusu, dakarbazin se može davati i kratkotrajnom infuzijom tokom 15-30 minuta.

Može se dati i 850 mg/m² tjelesne površine prvog dana, a potom jednom svake tri sedmice u intravenskoj infuziji.

Hodgkinova bolest

Dakarbazin se daje u dnevnoj dozi od 375 mg/m² tjelesne površine iv. svakih 15 dana u kombinaciji s doksorubicinom, bleomicinom i vinblastinom (protokol ABVD).

Sarkom mekih tkiva u odraslih

U liječenju sarkoma mekih tkiva u odraslih, dakarbazin se daje u dnevnim dozama od 250 mg/m² tjelesne površine iv. (1. do 5. dan) u kombinaciji s doksorubicinom svake tri sedmice (protokol ADIC).

Ograničavanje unosa hrane 4-6 sati prije liječenja može umanjiti težinu mučnine i povraćanja, koje se događa kod većine bolesnika tokom prva dva dana liječenja.

Budući da su mogući teški gastrointestinalni i hematološki poremećaji, prije svakog ciklusa hemoterapije dakarbazinom nužna je krajnje oprezna procjena moguće koristi i štete od liječenja. Vidi poglavlje 4.4.

Trajanje liječenja

Ljekar koji provodi liječenje mora u svakom pojedinom slučaju odlučiti o trajanju liječenja, uzimajući u obzir vrstu i stadij osnovne bolesti, upotrebjeno kombinirano liječenje i bolesnikovu reakciju na neželjeni efekti dakarbazina. U liječenju Hodgkinove bolesti obično se preporučuje dati 3 do 8 ciklusa kombiniranog liječenja prema protokolu ABVD, ovisno o stepenu bolesti i odgovoru na liječenje. U bolesnika s metastaziranim malignim melanomom i uznapredovalim sarkomom, trajanje liječenja ovisi o učinkovitosti i podnošenju liječenja u svakog pojedinog bolesnika.

Bolesnici s insuficijencijom bubrega ili jetre

Ako postoji samo blaga insuficijencija bubrega ili jetre, dozu obično ne treba smanjivati. U bolesnika s kombiniranom insuficijencijom bubrega i jetre, eliminacija dakarbazina je produžena. Međutim, za sada se ne mogu dati provjerene preporuke o smanjenju doze.

Stariji bolesnici

Budući da je iskustvo sa starijim bolesnicima ograničeno, ne mogu se dati nikakve posebne preporuke za upotrebu dakarbazina u starijih bolesnika.

Primjena

Vidi poglavlje 4.4. Mjere opreza

U slučaju ekstrapozacije, odmah treba prekinuti primjenu injekcije.

Dakarbazin je osjetljiv na svjetlost. Sve pripremljene otopine moraju se na prikladan način zaštititi od svjetla prilikom primjene (komplet za infuziju nepropusan na svjetlost).

Primjenjuje se samo intravenski.

Priprema otopine dakarbazina

Dacarbazine Pliva 100 i Dacarbazine Pliva 200 treba razrijediti sa 10 (Dacarbazine Pliva 100), odnosno 20 ml (Dacarbazine Pliva 200) vode za injekcije. Tako pripremljena otopina sadrži ekvivalent 10 mg/ml dakarbazina. Otopina je hipoosmolarna te se stoga treba primjenjivati polaganom intravenskom injekcijom tokom 1 ili 2 minute.

Za pripremu otopine za iv. infuziju, svježe pripravljena otopina dalje se razrijedi sa 125 - 250 ml infuzijske otopine natrij hlorida ili 5 %-tne otopine glukoze. Otopina se daje kratkotrajnom infuzijom tokom 15-30 minuta.

Doze do 200 mg/m² mogu se dati sporom intravenskom injekcijom. Veće doze (200 do 850 mg/m²) moraju se davati iv. infuzijom tokom 15 - 30 minuta.

Uputstva o upotrebi/rukovanju

Pripremu injekcionih otopina citotoksičnih lijekova treba provoditi samo educirano specijalno osoblje, koje zna upotrijebiti lijek pod uslovima koji osiguravaju zaštitu okoline i, posebno, zaštitu osoblja koje rukuje lijekom. To zahtijeva prostore za pripremu u tu svrhu. Zabranjeno je pušiti, jesti ili piti u tim prostorima.

Osoblje treba biti opskrbljeno potrebnim materijalom za rukovanje, ponajprije ogrtačima dugih rukava, zaštitnim maskama, kapama, zaštitnim naočalama, sterilnim jednokratnim rukavicama, zaštitnim pokrovima za radne površine i vrećama za sakupljanje otpada.

S izlučevinama i ispuvancima treba oprezno rukovati.

Trudnice ne smiju rukovati citotoksičnim pripravcima.

Svaki oštećen kontejner treba tretirati sa istim oprezom i smatrati ga kontaminiranim otpadom. Kontaminirani otpad treba pohraniti u odgovarajuće obilježene tvrde kontejnere.

4.3. KONTRAINDIKACIJE

Dakarbazin je kontraindiciran u:

- bolesnika s ranijom preosjetljivosti na dakarbazin,
- bolesnika s teškom bolesti jetre ili bubrega.
- trudnica i dojilja,
- u kombinaciji s vakcinom protiv žute groznice, profilaktičkom primjenom fenitoina, te živim atenuiranim vakcinama (vidi poglavlje 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Upozorenja

Depresija hematopoeze je najčešći toksični neželjeni efekat dakarbazina i primarno zahvaća leukocite i trombocite, iako se ponekad može javiti i blaga anemija. Leukopenija i trombocitopenija mogu biti dovoljno teške da uzrokuju smrt.

Zbog moguće depresije koštane srži, potrebno je redovito pratiti broj leukocita, eritrocita i trombocita. Takva toksičnost može zahtijevati privremeni ili potpuni prekid terapije.

Prijavljeni su slučajevi jetrene toksičnosti s pridruženom trombozom jetrene vene i hepatocelularnom nekrozom, koji su doveli do smrti. Incidencija tih reakcija je niska. Takva toksičnost se uglavnom pojavljivala prilikom istovremene primjene dakarbazina s drugim antineoplastičnim lijekovima; ipak, bilo je slučajeva pojave takve toksičnosti i prilikom terapije samo s dakarbazinom. Stoga je potrebno redovno praćenje veličine jetre, jetrene funkcije, broja krvnih stanica (posebice eozinofila) (vidi poglavlje 4.8).

Preporučuje se da liječenje bude pod nadzorom ljekara koji već ima iskustva s citotoksičnom terapijom. Laboratorij treba biti dostupan zbog redovitih krvnih pretraga.

Lijek može uzrokovati tešku, a moguće i fatalnu hematološku ili jetrenu toksičnost, te teške gastrointestinalne reakcije. Stoga se preporučuje liječenje s dakarbazinom kod hospitaliziranih bolesnika, gdje se eventualna toksičnost može brže uočiti tokom i poslije terapije, a posebnu pažnju treba posvetiti

hematološkoj toksičnosti.

Mjere opreza

Tokom hemoterapije treba izbjegavati hepatotoksične lijekove i alkohol.

Primjena antiemetika može smanjiti težinu gastrointestinalnih efekata.

Oštećenje bubrežne i jetrene funkcije (vidi poglavlje 4.2).

Kod ekstrapazacije se može javiti oštećenje tkiva i jaka bol.

Prilikom primjene dakarbazina treba se izbjegavati kontakt s kožom i očima.

4.5. Interakcije s ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija

Uobičajene interakcije za sve citostatike

Zbog povećanog rizika od tromboze kod tumorskih bolesti, često se primjenjuje antikoagulacijska terapija.

Zbog visoke intraindividualne varijabilnosti koagulabilnosti tokom bolesti te eventualne interakcije između oralnih antikoagulansa i protutumorske terapije, potrebna je povećana učestalost koagulacijskih krvnih pretraga (INR).

Kontraindicirana je istovremena primjena:

- Fenitoin (u profilaktičkoj upotrebi - konvulzijski efekat). Rizik od egzacerbacije konvulzija se javlja zbog smanjene apsorpcije fenitoina u probavnom sistemu, uzrokovane citotoksičkim lijekom.
- Vakcina protiv žute groznice: rizik od fatalne sistemske vakcinalne bolesti.
- Živa atenuirana vakcina: rizik od sistemske, moguće fatalne bolesti. Rizik je povećan kod osoba koje su već imunosuprimirane zbog osnovne bolesti. Kod takvih stanja se koristi inaktivirana vakcina (poliomijelitis).

Istovremena primjena kod koje je potreban oprez

- Rizik od egzacerbacije konvulzija se javlja zbog smanjene apsorpcije fenitoina u probavnom sistemu uzrokovanog citotoksičkim lijekom. U tim slučajevima se odmah primjenjuje benzodiazepin.

Istovremenu primjenu se treba razmotriti

- Ciklosporin (i extrapolirani Takrolimus): ekscesivna imunosupresija s rizikom od limfoproliferacije.
- Zbog specifičnih interakcija dakarbazina (visoke doze) potreban je oprez pri uporabi.
- Fotemustin: može uzrokovati akutnu plućnu toksičnost (sindrom respiratornog distresa kod odraslih). Fotemustin i dakarbazin se ne bi smjeli primjenjivati istovremeno. Dakarbazin se može primijeniti sedam dana nakon primjene fotemustina.

4.6. Trudnoća i dojenje

Kontracepcijske mjere

Muškarcima se savjetuje da primjenjuju kontracepcijske mjere tokom i tri mjeseca nakon prestanka terapije.

Žene generativne dobi trebaju upotrebljavati efikasne metode kontracepcije tokom liječenja.

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o upotrebi dakarbazina u trudnoći. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (vidi poglavlje 5.3). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat.

Dakarbazin je kontraindiciran tokom trudnoće (vidi 4.3).

Dojenje

Dakarbazin je kontraindiciran tokom dojenja (vidi 4.3)

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Dakarbazin može imati uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada na mašinama u slučajevima mučnine i povraćanja ili rijetkih neželjeni efekata koje zahvaćaju nervni sistem.

4.8. NEŽELJENI EFEKTI

Neželjeni efekti su prema učestalosti razvrstani na slijedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$);

često ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

manje često ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$)

rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $\leq 1/1\ 000$)

vrlo rijetko ($\leq 1/10\ 000$)

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Često: Anemija, leukopenija, trombocitopenija, depresija koštane srži.

Poremećaji imunološkog sistema

Vrlo rijetko: Anafilaksija, reakcije preosjetljivosti.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: Anoreksija.

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: Konfuzija.

Poremećaji nervnog sistema

Manje često: Glavobolja, napadi, facijalna parestezija, letargija.

Poremećaji oka

Manje često: Zamućen vid.

Krvožilni poremećaji

Manje često: Crvenilo lica.

Poremećaji probavnog sistema

Često: Mučnina, povraćanje.

Rijetko: proljev.

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: hepatotoksičnost, tromboza hepatičke vene, hepatička nekroza, Budd-Chiari sindrom s

moogućim fatalnim ishodom.

Pretrage

Manje često: Povećanje transaminaza (AST, ALT), povećanje alkalne fosfataze, povećanje laktat-dehidrogenaze (LDH).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: Alopecija, prolazni svrbež.

Rijetko: Fotosenzitivnost.

Vrlo rijetko: Eritem, urtikarija, makulopapularni egzantem.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Manje često: Oštećena bubrežna funkcija s povećanjem vrijednosti kreatinina i ureje u krvi.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: Influenci slična bolest, slabost.

Rijetko: Iritacija na mjestu primjene injekcije.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Depresija koštane srži, leukopenija, trombocitopenija i anemija (vidi poglavlje 4.4). Kliničke posljedice leukopenije mogu biti temperatura, infekcije i sepsa.

Poremećaji probavnog sistema

Mučnina i povraćanje (zajedno s anoreksijom) su najčešće neželjeni efekti. Povraćanje može potrajati 1 - 12 sati. Tvrdokorna mučnina i povraćanje rijetko iziskuju prekid terapije.

Pretrage

Povećanje transaminaza (AST, ALT), alkalne fosfataze, LDH. Vrijednosti se obično vraćaju na normalu unutar dvije sedmice.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Povremeno se kod nekih bolesnika javio sindrom tipa influence (temperatura, mialgija, slabost). Taj se sindrom obično javlja nakon visoke pojedinačne doze i otprilike sedam dana nakon liječenja s dakarbazinom i traje 7 - 21 dan, te se može javiti pri ponovnoj primjeni. Predpostavlja se da venska iritacija i neke sistemske neželjeni efekti mogu biti uzrokovane nastankom produkata fotodegradacije.

4.9. Predoziranje

Komplikacija koja se očekuje u prvom redu je teška supresija koštane srži, eventualno i aplazija koštane srži, koje se mogu pojaviti s odgodom i do dva tjedna.

Smanjenje broja leukocita i trombocita može biti najizraženije i do četiri sedmice nakon primljene doze. Čak ako se samo sumnja na predoziranje, nužno je pažljivo i dugotrajno praćenje hematoloških pokazatelja i suportivne mjere, npr. može biti potrebna transfuzija u slučaju supersije koštane srži. Nije poznat antidot za predoziranje dakarbazinom. Stoga treba poduzeti posebne mjere opreza da se izbjegne predoziranje lijeka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamska svojstva

L01XX13 - Antineoplastički agensi; Ostali alkilirajući agensi.

Dakarbazin je imidazol-dimetiltriazen s ponovljivim djelovanjem u bolesnika s metastatskim melanomom. Struktura dakarbazina izrazito sliči strukturi metabolita 5-aminoimidazo-4-karboksamida (AIC), koji posredstvom enzima uključenih u sintezu purina prelazi u inozinsku kiselinu. Stoga se najprije mislilo da djeluje kao antimetabolit, inhibicijom metabolizma purina i sinteze nukleinske kiseline. No ta strukturna sličnost nema većeg značenja jer se dakarbazin opsežno metabolizira reakcijom N-demetilacije posredstvom sistema citohroma P450 u jetri. Monometilni se derivat potom spontano cijepa u AIC i međuspoj, vjerojatno diazometan, koji se potom razlaže, pri čemu nastaje metilkarbonijev ion. Taj se ion veže na nukleofilne skupine nukleinskih kiselina i ostalih makromolekula i djeluje kao alkilirajući agens. Na alkilaciju je osobito osjetljiv guanin na položaju 7 u molekuli DNA.

Misli se da dakarbazin u čovjeka djeluje kao alkilirajući agens. Ometa sintezu DNA, RNA i proteina, no njegova citotoksičnost nije specifična ni za koju fazu staničnog ciklusa. Općenito, najdjelotvornije inhibira sintezu RNA. Dakarbazin usmrćuje stanice polako i u čovjeka nema znakova da bi djelovao imunosupresijski. Nema sistemskih ispitivanja efekata doza-odgovor, no u jednom se izdvojenom izvještaju iznosi pretpostavka da se s povećanjem doze povećavaju i izgledi za postizanje odgovora.

Dakarbazin se spontano raspada pod uticajem svjetla, stvarajući 5-diazoimidazol-4-karboksamid i dimetilamin. 5-diazoimidazol-4-karboksamid može djelovati na nukleofilne skupine molekule DNA, a i sam se strukturno pregrađuje stvarajući 2-azahipoksantin. Međutim, produkti svjetlosne razgradnje dakarbazina vjerovatno ne pridonose znatnije njegovoj toksičnosti, premda bi mogli biti uključeni u izazivanje lokalne vruće boli koja se javlja na mjestu intravenske injekcije i u izazivanje sistemskih problema povezanih s aktivnom tvari.

5.2. Farmakokinetska svojstva

Volumen distribucije dakarbazina veći je od sadržaja vode u tijelu, što upućuje na nakupljanje u određenim tjelesnim tkivima, vjerojatno u jetri. Dakarbazin se slabo (oko 5 %) veže na proteine plazme. Vrijeme poluživota u plazmi nakon intravenske primjene iznosi oko 35 minuta. U pokusnih se životinja oko 46 % radionuklidom obilježene doze našlo u urinu nakon 6 sati. Od toga je 46 %, dakle gotovo polovinu, činio dakarbazin u nepromijenjenu obliku, a otprilike jednako toliko i njegov metabolit aminoimidazol-karboksamid. Dakarbazin se prije uklanja tubularnom sekrecijom negoli glomerularnom filtracijom.

Dakarbazin prolazi krvno-moždanu zapreku u ograničenoj mjeri; objavljeno je da njegova koncentracija u cerebrospinalnoj tekućini iznosi oko 14 % one u plazmi. Ne zna se prolazi li dakarbazin kroz posteljicu i izlučuje li se u majčino mlijeko.

5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

Dakarbazin se pokazao mutagenim, teratogenim i kancerogenim u životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Limunska kiselina , manitol

6.2. Inkompatibilnosti

Dakarbazin se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim s onima navedenima u poglavlju 6.6.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci

Pripremljena otopina za injekciju ili infuziju: vidjeti točku 6.4.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C, zaštićeno od svjetlosti, u originalnom pakiranju.

Pripremljena otopina za injekciju ili infuziju: Hemijska i fizikalna stabilnost potvrđena je za vrijeme do 8 sati ako se čuva pri temperaturi od 25 °C i za vrijeme do 24 sata ako se čuva pri temperaturi od 5 °C, zaštićeno od svjetlosti.

Zbog moguće mikrobiološke kontaminacije, otopinu treba upotrijebiti odmah nakon pripreme. Ukoliko se otopina ne upotrijebi odmah nakon pripreme za vrijeme i uslove čuvanja odgovoran je korisnik. Otopina se ne smije čuvati dulje od 24 sata pri temperaturi od 2 - 8 °C.

6.5. Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

prašak u smeđoj staklenoj bočici (s gumenim čepom i aluminijskom kapicom s plastičnim poklopcem) , 10 bočica

6.6. Uputstva o upotrebi/rukovanju

Dakarbazin je antineoplastički agens te je pri njegovu rukovanju i pripremi nužan oprez kao i pri radu s ostalim spojevima koji mogu biti toksični.

Pripremu injekcionih otopina citotoksičnih lijekova treba provoditi samo educirano specijalno osoblje, koje zna upotrijebiti lijek pod uslovima koji osiguravaju zaštitu okoline i, posebno, zaštitu osoblja koje rukuje lijekom (vidi poglavlje 4.2).

Ako dakarbazin u prahu ili otopina za injekciju ili infuziju dođu u dodir sa sluznicama (oči), treba ih odmah temeljito oprati vodom. Ako dakarbazin u prahu ili otopina za injekciju ili infuziju dođu u dodir s kožom, treba je odmah temeljito oprati sapunom i vodom.

Prije primjene otopinu je potrebno vizualno provjeriti, kako bi se uočila prisutnost čestica ili diskoloracija.

Smjernice za pripremu

Sve radnje, kao što je priprema otopine, treba provoditi samo u aseptičkim uslovima, u prostorima