

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV LIJEKA

DACARBAZINE PLIVA 200  
(dakarbazin)

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: Jedna bočica praška za rastvor za injekciju sadrži 200 mg dakarbazina.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

prašak za rastvor za injekciju

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Dakarbazin je indikovano za liječenje bolesnika sa metastatskim malignim melanomom.

Ostale indikacije za upotrebu dakarbazina u sklopu kombinovanog liječenja su:

- uznapredovala Hodgkinova bolest,
- uznapredovali sarkomi mekih tkiva u odraslih (osim mezotelioma i Kaposijeva sarkoma).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Niže su navedeni standardni protokoli liječenja.

##### *Maligni melanom*

Dakarbazin se može davati kao monoterapija u dozama od 200 do 250 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine, u obliku intravenske (i.v.) 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/m<sup>2</sup> tjelesne površine prvog dana, a potom jednom svake tri sedmice u intravenskoj infuziji.

##### *Hodgkinova bolest*

Dakarbazin se daje u dnevnoj dozi od 375 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine i.v. svakih 15 dana u kombinaciji sa 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/m<sup>2</sup> tjelesne površine i.v. (1. do 5. dan) u kombinaciji sa 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.

##### *Trajanje liječenja*

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

##### *Bolesnici sa insuficijencijom bubrega ili jetre*

Ako postoji samo blaga insuficijencija bubrega ili jetre, dozu obično ne treba smanjivati. U bolesnika sa kombinovanom 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*

U slučaju ekstravazacije, odmah treba prekinuti primjenu injekcija.

Dakarbazin je osjetljiv na svjetlost. Svi pripremljeni rastvori moraju se na prikladan način zaštititi od svjetla prilikom aplikacije (komplet za infuziju nepropusan na svjetlost). Primjenjuje se samo intravenski.

#### *Priprema rastvora dakarbazina*

Dacarbazine Pliva 200 treba razrijediti sa 20 ml vode za injekcije. Tako pripremljen rastvor sadrži ekvivalent 10 mg/ml dakarbazina. Rastvor je hipoosmolaran, te se stoga treba primjenjivati polaganom intravenskom injekcijom tokom 1 ili 2 minute.

Za pripremu rastvora za i.v. infuziju, svježe pripremljen rastvor dalje se razrijedi sa 125 - 250 ml infuzijskog rastvora natrijum-hlorida ili 5%-tnog rastvora glukoze. Rastvor se daje kratkotrajnom infuzijom tokom 15-30 minuta.

Doze do 200 mg/m<sup>2</sup> mogu se dati sporom intravenskom injekcijom. Veće doze (200 do 850 mg/m<sup>2</sup>) moraju se primjenjivati i.v. infuzijom tokom 15 - 30 minuta.

#### **Uputstva o upotrebi/rukovanju**

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

Pripremu injekcionih rastvora citotoksičnih lijekova treba provoditi samo edukovano 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 naočarama, sterilnim jednokratnim rukavicama, zaštitnim pokrovima za radne površine i vrećama za sakupljanje otpada.

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 kontraindikovano u:

- bolesnika sa ranijom preosjetljivosti na dakarbazin,
- bolesnika sa teškom bolesti jetre ili bubrega,
- trudnica i dojilja,

u kombinaciji sa 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 najčešća toksična neželjeni efekat dakarbazina i primarno zahvata 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 redovno pratiti broj leukocita, eritrocita i trombocita.

Takva toksičnost može zahtijevati privremeni ili potpuni prekid terapije.

Prijavljeni su slučajevi jetrene toksičnosti sa 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 sa 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 ćelija (posebno eozinofila, vidi 4.8.).

Preporučuje se da liječenje bude pod nadzorom ljekara koji već ima iskustva sa citotoksičnom terapijom. Laboratorija treba biti dostupna zbog redovnih krvnih pretraga.

Lijek može uzrokovati tešku, a moguće i fatalnu hematološku ili jetrenu toksičnost, te teške gastrointestinalne reakcije. Stoga se preporučuje liječenje sa 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 ekstrapozicije se može javiti oštećenje tkiva i jaka bol.

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

#### **4.5. Interakcije sa ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija**

Uobičajene interakcije za sve citostatike

Zbog povećanog rizika od tromboze kod tumorskih bolesti, često se primjenjuje antikoagulaciona 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).

D.  
O  
1  
a  
1

Kontraindikovana 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 atenuisana vakcina: rizik od sistemske, moguće fatalne bolesti. Rizik je povećan kod osoba koje su već imunosuprimirane zbog osnovne bolesti. Kod takvih stanja se koristi inaktivisana 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.

Istovremena primjena se treba razmotriti

- Ciklosporin (i extrapolirani Takrolimus): ekscesivna imunosupresija sa rizikom od limfoproliferacije.
- Zbog specifičnih interakcija dakarbazina (visoke doze) potreban je oprez pri upotrebi.
- 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 5.3.). Potencijalni rizik za ljude je nepoznat.

Dakarbazin je kontraindikovan tokom trudnoće (vidi 4.3).

##### *Dojenje*

Dakarbazin je kontraindikovan 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 neželjenih efekata koje zahvataju nervni sistem.

#### 4.8. Neželjena djelovanja

Neželjena djelovanja su prema učestalosti razvrstani na sljedeći 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 sa mogućim 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 svrab.

Rijetko: Fotosenzitivnost.

Vrlo rijetko: Eritem, urtikarija, makulopapularni egzantem.

#### *Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema*

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

#### *Opšti 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. Kliničke posljedice leukopenije mogu biti temperatura, infekcije i sepsa.

#### *Poremećaji probavnog sistema*

Mučnina i povraćanje (zajedno sa 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 dvija sedmice.

#### *Opšti 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 sa dakarbazinom i traje 7 - 21 dan, te se može javiti pri ponovnoj primjeni. Pretpostavlja se da venska iritacija i neki sistemski neželjeni efekti mogu biti uzrokovani 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 sa odgodom i do dvije sedmice.

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

L01AX04 - Antineoplastički agensi; Ostali alkilirajući agensi

Dakarbazin je imidazol-dimetiltriazen sa ponovljivim djelovanjem u bolesnika sa 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 dje  
struku  
demet  
cijepa  
metilk  
djeluje  
Misli s  
njego  
inhibi  
imunc  
izvješ  
Daka  
dime  
sam  
daka  
izazi  
prob

5.2.  
Volu  
odre  
Pol  
se ž  
got  
mel  
glor  
Dal  
kor  
kro

5.3  
Da

6.

6.

Pe

6.

D

6

T

L

F

€

(

:

: