

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.09.12 № 734
Реєстраційне посвідчення
№ UA/6987/01/01
UA/6987/01/02
UA/6987/01/03
UA/6987/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки.
Код АТС L01A X04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Злоякісна метастазуюча меланома.

У складі комбінованої хіміотерапії:

- хвороба Ходжкіна;
- прогресуюча саркома м'яких тканин (крім мезотеліоми, саркоми Капоші) у дорослих.

Противоказання.

- 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.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньовенно. Терапію має 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, а також і під час введення (стійкий до світла інфузійний набір).

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

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 болюсній ін'єкції розчин дакарбазину можна вводити способом короткотривалої інфузії (протягом 15-30 хв).

Також можливо призначити дакарбазин як внутрішньовенну інфузію у 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) у 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 протиблювальні засоби.

Оскільки можуть виникнути шлунково-кишкові і гематологічні порушення, перед кожним курсом терапії Дакарбазином-медак 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.

Швидкість введення.

Дози менші за 200 мг/м² можна повільно вводити як внутрішньовенну ін'єкцію. Більші дози дакарбазину (від 200 до 850 мг/м²) слід вводити як внутрішньовенну інфузію протягом 15-30 хв. 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 одержаний розчин препарату (100 або 200 мг дакарбазину) є гіпоосмолярним (100 мОсмоль/кг), тому його слід вводити повільно, понад 1 хв, замість швидкого болюсного внутрішньовенного введення за кілька секунд.

Пацієнти з нирковою та печінковою недостатністю.

Якщо у пацієнта лише незначне порушення функції нирок або печінки, коригування дози не обов'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.

Педіатрична практика.

Поки що відсутня достатня кількість інформації щодо застосування дакарбазину у педіатрії.

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 обгорнути УФ-стійкою фольгою.

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

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

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 вводят як короткотривалу внутрішньовенну інфузію протягом 15-30 хв.

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

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

Порошок дакарбазину можна використовувати лише одноразово. Перед введенням розчин візуально перевіряти, використовувати лише прозорий, практично вільний від нерозчинених частинок розчин.

Будь-яку частину вмісту флакона, що залишається після приготування розчину слід знищувати, так само як і розчини, що не пройшли візуальної перевірки.

Усі матеріали, що використовувалися при виготовленні та введенні розчину, необхідно утилізувати (спалювати).

Побічні реакції.

Побічні реакції класифікуються за частотою виникнення:

дуже поширені (> 1/10), поширені (> 1/100, < 1/10), непоширені (> 1/1 000, < 1/100), рідко поширені (> 1/10 000, < 1/1 000), дуже рідко поширені (< 1/10 000), включаючи поодинокі випадки.

З боку кровоносної та лімфатичної систем: поширені – анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія; рідко поширені – панцитопенія, агранулоцитоз. Останні залежать від дози і відстрочені, з низькою частотою, що виникають після 3-4 тижня.

З боку імунної системи: рідко поширені – анафілактичні реакції.

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

Судинні порушення: рідко поширені – припливи.

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

Гепатобіліарні порушення: рідко поширені – обструкція печінкової вени – до некрозу печінки, збільшення активності печінкових ферментів.

Сечовидільна система: рідко поширені – ниркова недостатність.

Шкіра та шкірні придатки: 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.

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-го тижня. Були описані рідко поширені 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.

Рідко 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 (veno-облітеруюча хвороба печінки), який виникав протягом другого циклу лікування. Мали місце гарячка, еозинофілія, біль у животі, збільшення печінки, жовтяниця і шок. Симптоми прогресували протягом кількох годин або днів. Оскільки були повідомлення про летальний наслідок, 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 фотодеградації.

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

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

Після ін'єкції можуть спостерігатися парестезія і припливи.

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.

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.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

У досліджах на тваринах дакарбазин виявив мутагенну, тератогенну і канцерогенну дію. У людини також існує ризик тератогенної дії.

Дакарбазин не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю.

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

Діти.

Дакарбазин не рекомендується для застосування дітям, враховуючи недостатню кількість даних щодо застосування препарату цієї категорії пацієнтів.

Особливі заходи безпеки.

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

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. 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. Поверхня, на яку потрапив розчин, мити, увесь контамінований матеріал підлягає утилізації (спалюванню).

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 зустрічається і є наслідком некрозу печінки), обумовлене 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.

Дакарбазин є імуносупресантом середньої інтенсивності.

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.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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 гідроксилювання вихідної речовини сприяє підсиленню її протипухлинної дії. Дакарбазин метаболізується у печінці за допомогою P450 (CYP1A1, CYP1A2 та CYP2E1). Це необхідно враховувати у разі одночасного призначення лікарських засобів, що метаболізуються цими ж ферментами.

Дакарбазин може підсилювати фотосенсибілізуючу дію метоксипсоралену.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дакарбазин – алкілюючий 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 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 у тканини. Зв'язування з білками плазми крові становить 5 %. Кінетика у плазмі крові 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 у печінці як гідроксилюванню, так і деметилюванню. Приблизно 20-50 % лікарського засобу виводиться у незмінену стані нирками за рахунок канальцевої секреції протягом 6 годин.

Доклінічні дані безпеки

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

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

білий або світло-жовтого кольору порошок або спечена маса.

Несумісність.

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

Термін придатності. 3 роки.

Термін придатності відновленого розчину: хімічна і фізична стабільність зберігалась протягом 24 годин при температурі 20 °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 та температури 2-8 °С, якщо розведення проводили у контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Відновлений і в подальшому розведений розчин слід використати негайно.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

Препарат поміщають у скляні флакони (тип I). Флакони, що містять 100 мг та 200 мг дакарбазину, поміщають у картонні упаковки №10, флакони по 500 мг та 1000 мг дакарбазину поміщають у картонні упаковки №1. Кожна упаковка містить інструкцію для медичного застосування.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

медак ГмбХ/medac GmbH.

Місцезнаходження.

Феландштрассе, 3, D-20354 Гамбург, Німеччина/Fehlandtstrasse, 3, D-20354 Hamburg, Germany.

Дата останнього перегляду.