

DACARBAZINE 200mg

1. Identificación del Medicamento

Nombre Comercial

Dacarbazine 200mg

Nombre Genérico

Dacarbazina

Concentración

200mg

Denominación Común Internacional

Dacarbazina

N° Registro Sanitario

2008M-007538 - R1

Vigencia del Registro Sanitario

21 de Abril de 2018

Forma Farmacéutica

Polvo Liofilizado

Vía de Administración

Intravenosa (IV)

Vida Útil

36 meses

Presentación Comercial

Caja por 10 Viales Ámbar en Vidrio Tipo I

**Volumen del Vial**

20mL

Código ATC

L01AX04

CUM

000224892 - 01

Código de Barras

7707184310811

Grupo Anatómico

Agentes Antineoplásicos e
Inmunomoduladores

Indicaciones de Uso

Dacarbazine está indicada tanto en monoterapia como en regímenes de quimioterapia combinada para el

tratamiento de pacientes con Melanoma Maligno metastásico, terapia combinada para Linfogramulomatosis Avanzada (Enfermedad de Hodgkin) y Sarcoma de Tejidos Blandos avanzados tales como Leiomiomasarcoma, Fibrosarcoma y Rbdomiosarcoma,(excepto mesotelioma, sarcoma de Kaposi).

Usos Aprobados en Colombia

Mieloma Metastásico Maligno Enfermedad de Hodgkin, Sarcomas Tejidos Blandos.

Contraindicaciones

Embarazo, Lactancia, Leucopenia, Trombocitopenia.

Fabricante

Oncotec Pharma Produktion GMBH- Alemania

Oncomed Manufacturing - República Checa

Titular

Medac GMBH - Alemania

Importador

Al Pharma S.A - Colombia

2. Características Farmacológicas y Farmacocinéticas

Acción Farmacológica

La dacarbazina es un agente citostático. El efecto antineoplásico se debe a una inhibición del crecimiento celular que es independiente del ciclo celular y debido a una inhibición de la síntesis de ADN. También se ha demostrado un efecto alquilante y otros mecanismos citostáticos también pueden estar influenciados por la dacarbazina.

Se considera que la dacarbazina no presenta por sí misma un efecto antineoplásico. Sin embargo, mediante N-desmetilación microsómica se convierte rápidamente en 5-aminoimidazol-4-carboxamida y en un catión de metilo, que es responsable del efecto alquilante del medicamento. Además el Dacarbazina es un moderado agente inmunosupresivo.

Aspectos Farmacocinéticos

✓ **Absorción:** Después de su aplicación intravenosa, la Dacarbazina permanece inactiva hasta es metabolizada en el hígado por el Citocromo P-450, principalmente por hidroxilación y demetilación.

✓ **Distribución:** Se distribuye rápidamente por los tejidos. La unión a las proteínas plasmáticas es del 5%. La cinética plasmática es bifásica; La semivida inicial (distribución) es de sólo 20 minutos, la semivida terminal es de 0,5 - 3,5 horas. y absorbida por el tracto gastrointestinal solo en una extensión muy baja.

✓ **Metabolismo:** Tiene una cinética de orden bifásico: la vida media inicial (distribución) es solo de 20 minutos, la vida media terminal es de 2 - 5 horas. La dacarbazina es inactiva hasta que se metaboliza en el hígado por los citocromos P450 para formar las especies reactivas N-desmetiladas HMMTIC y MTIC. Esto es catalizado por CYP1A1, CYP1A2 y CYP2E1.

El MTIC se metaboliza adicionalmente en 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC).

✓ **Excreción:** La dacarbazina se metaboliza principalmente en el hígado por hidroxilación y desmetilación, aproximadamente 20 - 50% del medicamento es excretado sin modificarse por el

riñón a través de la secreción tubular renal. El medicamento está ligado en una extensión limitada de solo 5 % a las proteínas plasmáticas. En líquido, solo 14% de las concentraciones plasmáticas son encontradas.

3. Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

La Dacarbazina está contraindicada durante el periodo de embarazo y lactancia. Clasificación del Riesgo en el embarazo: **C**

Se ha demostrado que Dacarbazine puede ser mutagénico, teratogénico y carcinogénico en animales. Debe asumirse que existe un riesgo aumentado de efectos teratogénicos en los seres humanos. Los hombres y mujeres deben tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y durante 6 meses después de la terminación de la terapia y las mujeres en edad fértil deben evitar un embarazo durante el tratamiento con Dacarbazine.

Lactancia

Dacarbazina Medac está contraindicado durante la lactancia.

4. Atributos del Medicamento

✓ Dacarbazine puede ser combinado con otros agentes citostáticos, ya que no muestra resistencia cruzada, además, es parte de varios regímenes de tratamiento.

5. Reacciones Adversas

Frecuencias

Muy frecuentes (> 1/10)

Común (> 1/100 a <1/10)

Poco frecuentes (> 1/1000 a <1/100)

Raro (> 1/10000 a <1/1000)

Muy raras (<1/10000)

Desconocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Las reacciones adversas más frecuentes son trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómitos) y trastornos de la sangre y del sistema linfático, como la anemia, la leucopenia y la trombocitopenia. Estos últimos son dependientes de la dosis y retrasados, con los nadires a menudo sólo se producen después de 3 a 4 semanas.

Infecciones e infestaciones	Poco común Infecciones
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Común Anemia, leucopenia, trombocitopenia
	Raro

	Pancitopenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	Raro Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	Raro Dolores de cabeza, visión alterada, confusión, letargo, convulsiones, parestesia facial
Trastornos vasculares	Raro Enrojecimiento de la cara
Desórdenes gastrointestinales	Común Anorexia, náuseas, vómitos Raro Diarrea
Trastornos hepatobiliares	Raro Necrosis hepática por enfermedad veno-oclusiva (VOD) del hígado, síndrome de Budd-Chiari (con Resultado potencialmente fatal)
Trastornos renales y urinarios	Raro Insuficiencia renal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común Alopecia, hiperpigmentación, fotosensibilidad Raro Eritema, exantema maculopapular, urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco común Síntomas parecidos a la gripe Raro Irritación del sitio de aplicación
Investigaciones	Raro Las enzimas hepáticas aumentaron (por ejemplo, fosfatasa alcalina, ASAT, ALAT), lactato deshidrogenasa sanguínea (LDH) aumentada, creatinina sanguínea aumentada, aumento de la urea sanguínea

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Los cambios en los recuentos sanguíneos a menudo observados (anemia, leucopenia, trombocitopenia) son dependientes de la dosis y retrasados, con los nadires a menudo sólo se producen después de 3 a 4 semanas.

Los síntomas parecidos a la gripe con agotamiento, escalofríos, fiebre y dolor muscular se observan de vez en cuando a menudo sólo días después de la administración de Dacarbazina. Estas alteraciones pueden repetirse con la siguiente infusión.

Rara vez se ha observado necrosis hepática por oclusión de venas intrahepáticas (enfermedad veno-oclusiva del hígado) después de la administración de Dacarbazina en monoterapia o en modalidades de tratamiento combinadas. En general, el síndrome se produjo durante el segundo ciclo de terapia. Los síntomas incluyeron fiebre, eosinofilia, dolor abdominal, hígado agrandado, ictericia y shock que empeoraron rápidamente durante algunas horas o días. Debe tenerse un cuidado especial ya que se han descrito resultados fatales.

Se cree que las irritaciones del sitio de aplicación y algunas de las reacciones adversas sistémicas son el resultado de la formación de productos de fotodegradación.

Parestesia facial y enrojecimiento puede ocurrir poco después de la inyección.

Se observan raramente reacciones alérgicas de la piel en forma de eritema, exantema maculopapular o urticaria.

Se prevé que la inyección inadvertida por vía venosa cause dolor local y necrosis.

Otras Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
- Embarazo o lactancia.
- Leucopenia y/o trombocitopenia,
- Enfermedades hepáticas o renales graves.

6. Dosificación y Administración

El uso de Dacarbazina debe limitarse a médicos con experiencia en oncología o hematología.

La Dacarbazina es sensible a la exposición a la luz. Todas las soluciones reconstituidas deben protegerse adecuadamente de la luz. También se debe proteger la solución de la luz, durante la administración (equipo fotoprotector para infusión).

Se debe tener cuidado al administrar la inyección para evitar la extravasación en los tejidos ya que esto causará dolor local y daño tisular. Si ocurre la extravasación, la inyección debe interrumpirse inmediatamente y cualquier parte restante de la dosis debe introducirse en otra vena.

Se pueden utilizar los siguientes regímenes.

El médico decide acerca de la acción del tratamiento dependiendo de los resultados terapéuticos y los efectos colaterales observados. A menos que sea prescrita de otra forma, las siguientes dosis son recomendadas:

✓ **Melanoma maligno (Quimioterapia con un solo agente)**

Dacarbazine puede ser administrado en dosis de 200 a 250 mg/m² de área de superficie corporal por día en inyección intravenosa por 5 días cada tres semanas. Como una alternativa a la administración intravenosa puede ser una inyección de un bolo de Dacarbazine en infusión a corto término (sobre de 15 - 30 min.). Es también posible dar 850 mg/ m² de área superficie corporal un día y luego una vez cada tres semanas en infusión intravenosa.

✓ **Linfogranulomatosis (Enfermedad Hodgkin - Poli quimioterapia)**

Dacarbazine es administrado en casos refractarios, en dosis diarias de 150 mg/m² de área superficie corporal por 5 días cada 4 semanas o 375 mg/m² de área superficie corporal por 15 días, junto con otros agentes citostáticos, especialmente con Doxorubicina, Bleomicina y Vinblastina (Régimen ABVD).

✓ **Sarcoma de Tejidos Blandos (Poliquimioterapia)**

Dacarbazine es dado en dosis diarias de 250 mg/m² de área superficie corporal por (1-5 días), cada 3 semanas junto con Ciclofosfamida, Vincristina y Doxorubicina (Régimen CYVADIC). Durante el tratamiento con Dacarbazine debería ser practicado con frecuencia monitoreo de recuento sanguíneo, como también un monitoreo de la función hepática y renal. Si ocurren reacciones gastrointestinales severas, son aconsejables medidas antieméticas y de soporte. Debido a la severidad de los trastornos gastrointestinales y hematológicos, un cuidadoso análisis riesgo-beneficio tiene que ser realizado antes de cada curso de terapia con Dacarbazine.

Duración de la terapia

El médico tratante debe decidir individualmente la duración de la terapia teniendo en cuenta el tipo y la etapa de la enfermedad subyacente, la terapia de combinación administrada y la respuesta y los efectos adversos de la Dacarbazine. En la enfermedad de Hodgkin avanzada, una recomendación habitual es administrar 6 ciclos de terapia de combinación ABVD. En el melanoma maligno metastásico y en el sarcoma de tejido avanzado, la duración del tratamiento depende de la eficacia y tolerabilidad en el paciente individual.

Poblaciones especiales (Pacientes con insuficiencia renal / hepática)

Si hay solo insuficiencia renal o hepática, una reducción en la dosis no es usualmente requerida. En pacientes con insuficiencia renal y hepática combinada, la eliminación de la Dacarbazine es prolongada. Sin embargo, actualmente no se pueden dar recomendaciones validadas sobre las reducciones de dosis.

Pacientes de edad avanzada

Dado que la experiencia en pacientes de edad avanzada disponible es limitada, no se pueden dar instrucciones especiales para el uso en estos pacientes.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de la Dacarbazine en niños/adolescentes menores de 15 años aún no se han establecido. No se pueden dar recomendaciones especiales para el uso de Dacarbazine en el grupo de edad pediátrica hasta que se disponga de más datos.

Método de administración

Tasa de administración

Las dosis de hasta 200 mg/m² pueden administrarse como una inyección intravenosa lenta. Las dosis más grandes (entre 200 y 850 mg/m²) se deben administrar como una Infusión I.V. durante 15 - 30 minutos.

Se recomienda probar la permeabilidad de la vena primero con una solución de 5 a 10 ml de cloruro de sodio al 0,9% o solución de infusión de glucosa al 5%. Las mismas soluciones deben utilizarse después de la infusión para eliminar cualquier resto de medicamento de los ductos de infusión.

Condiciones Especiales de Preparación y Manipulación

Reconstituir el medicamento con 20mL de Agua para Inyección y agitar hasta que se obtenga una solución uniforme. Esta solución preparada de Dacarbazina quedará con una concentración de 10mg/mL y deberá ser administrada como un bolo en inyección.

La solución preparada anteriormente debe ser diluida con 300 mL de Solución de Cloruro de Sodio 0.9% o Dextrosa 5%. La solución debe ser dada en una infusión a corto plazo sobre un periodo entre 15 - 30 minutos.

Después de la reconstitución, las preparaciones de Dacarbazina 200 mg son hipo-osmolares (aproximadamente 100 mOsmol/kg) y por lo tanto deben administrarse por inyección intravenosa lenta).

Sobredosis

Las complicaciones primarias anticipadas de sobredosis son supresión severa de la médula ósea, eventualmente aplasia de médula ósea, la cual es clínicamente relevante después de solo 2 semanas. El tiempo de ocurrencia de baja de leucocitos y trombocitos puede ser 4 semanas. Aún si la sobredosis es solo sospechada, un monitoreo cuidadoso hematológico a largo plazo es esencialmente requerido. No se conoce antídoto por sobredosis de Dacarbazina, sin embargo, debe tomarse un cuidado especial para evitar la sobredosis de ésta droga.

7. Precauciones Durante la Administración

La Dacarbazina es un agente antineoplásico y, como con otros compuestos potencialmente tóxicos, se debe tomar precaución cuando se están manipulando y preparando las soluciones. El uso de guantes es recomendado. Si el medicamento tiene contacto con la piel, lavar inmediatamente con agua y jabón y si entra en contacto con membranas mucosas, se debe lavar inmediatamente con agua.

Se recomienda que la Dacarbazina sólo se administre bajo la supervisión de un médico especializado en oncología que disponga de las instalaciones necesarias para el control periódico de los efectos clínicos, bioquímicos y hematológicos, durante y después de la terapia.

Si se observan síntomas de un trastorno funcional del hígado o del riñón o síntomas de una reacción de hipersensibilidad, se requiere el cese inmediato del tratamiento. Si ocurre enfermedad veno-oclusiva del hígado, la terapia adicional con Dacarbazina está contraindicada.

El médico responsable debe ser consciente de una complicación severa raramente observada durante la terapia que resulta de necrosis hepática debido a la oclusión de venas intrahepáticas. Por lo tanto, se requiere monitorización frecuente del tamaño del hígado, la función y los recuentos sanguíneos (especialmente eosinófilos). En casos únicos de sospecha de enfermedad veno-oclusiva, el tratamiento temprano con corticosteroides en dosis altas (por ejemplo hidrocortisona 300 mg/día) con o sin agentes fibrinolíticos como la heparina o el activador del plasminógeno tisular tuvo éxito.

El tratamiento a largo plazo puede causar toxicidad acumulada en la médula ósea. La posible depresión de la médula ósea requiere un monitoreo cuidadoso de los glóbulos blancos, glóbulos rojos y niveles de plaquetas. La toxicidad hematopoyética puede justificar la suspensión temporal o el cese del tratamiento.

Extravasación del medicamento durante la administración I.V. puede resultar en daño tisular y dolor intenso.

Se debe evitar el uso concomitante con fenitoína porque la reducción de la absorción de fenitoína del tracto gastrointestinal puede predisponer al paciente a convulsiones.

La Dacarbazina es un agente inmunosupresor moderado. La administración de vacunas vivas a pacientes inmunocomprometidos como resultado del tratamiento con quimioterapéuticos como la Dacarbazina puede causar infecciones graves y potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe evitar la inmunización con vacunas vivas durante el tratamiento con Dacarbazina. En general se aconseja utilizar vacunas de virus vivos con precaución después de suspender la quimioterapia y tener en cuenta el estado inmunológico del paciente, dependiendo también de la enfermedad y otras terapias. La vacunación con vacunas vivas debe administrarse no antes de los 3 meses posteriores a la finalización de la quimioterapia. Las vacunas inactivadas pueden utilizarse si están disponibles.

El uso concomitante de fotemustina puede causar toxicidad pulmonar aguda (síndrome de dificultad respiratoria en adultos), que puede conducir a un resultado fatal. La fotemustina y la Dacarbazina no deben utilizarse concomitantemente.

Medidas anticonceptivas

Se aconseja a los hombres que tomen medidas anticonceptivas durante y al menos 6 meses después del cese del tratamiento.

Población pediátrica

No se recomienda la administración de Dacarbazina en el grupo de edad pediátrica hasta que se disponga de más datos.

Los medicamentos hepatotóxicos y el alcohol deben evitarse durante la quimioterapia.

Todos los materiales que hayan sido utilizados para la dilución y administración del medicamento deben ser destruidos de acuerdo a los procedimientos estándares.

Dacarbazina puede influir en la habilidad para manejar o para operar máquinas, debido a efectos sobre el sistema nervioso central o debido a náuseas y vómito.

Incompatibilidades

Dacarbazina solución es químicamente incompatible con heparina, hidrocortisona, L- cisteína y carbonato hidrógeno de sodio.

8. Interacciones Medicamentosas

En caso de tratamiento previo o concomitante que tenga efectos adversos sobre la médula ósea (particularmente agentes citostáticos, irradiación) son posibles las interacciones mielotóxicas.

No se han llevado a cabo estudios para investigar la presencia de metabolismo fenotípico, pero se ha identificado la hidroxilación del compuesto original a metabolitos con actividad antitumoral.

La dacarbazina es metabolizada por el citocromo P450 (CYP1A1, CYP1A2 y CYP2E1). Esto debe tenerse en cuenta si se administran conjuntamente otros medicamentos que son metabolizados por las mismas enzimas hepáticas.

La dacarbazina puede aumentar los efectos del metoxipsoraleno debido a la fotosensibilización.

La inmunización con vacunas vivas debe evitarse durante el tratamiento con dacarbazina debido al riesgo de infecciones graves y potencialmente mortales. Se recomienda utilizar vacunas de virus vivos con precaución después de suspender la quimioterapia y vacunar no antes de los 3 meses posteriores a la última dosis de quimioterapia.

Se recomienda utilizar una vacuna inactivada si está disponible

El riesgo de trombosis aumenta en las enfermedades malignas; Por lo tanto, es común el uso de anticoagulación concomitante. Si el paciente debe recibir anticoagulantes orales, la frecuencia de la monitorización del INR debe incrementarse debido a la gran variabilidad interindividual en la coagulación y debido a la posible interacción entre los anticoagulantes y los citostáticos.

El uso concomitante con fenitoína puede causar una reducción de la absorción de fenitoína del tracto gastrointestinal y puede predisponer al paciente a convulsiones.

El uso concomitante de ciclosporina (y en algunos casos de tacrolimus) debe ser considerado cuidadosamente porque estos agentes pueden causar inmunosupresión excesiva y linfoproliferación.

El uso concomitante de fotemustina puede causar toxicidad pulmonar aguda (síndrome de dificultad respiratoria en adultos). La fotemustina y la dacarbazina no deben utilizarse concomitantemente.

✓ **Carmustina, Ciclofosfamida, Busulfan, Clorambucilo, Carboplatino, Cisplatino, Hydroxyurea, Melfalan, Oxaliplatino:** Cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con Dacarbazina, cada uno aumenta la toxicidad del otro, debido al sinergismo farmacodinámico que se presenta, aumentando así el riesgo de mielosupresión.

9. Reconstitución y/o Dilución

Las soluciones reconstituidas deben ser protegidas de la exposición de la luz y usadas posiblemente dentro de los 30 minutos siguientes. El aspecto de la solución cuando se disuelve como se explica en la etiqueta forma una solución clara, amarilla o amarilla pálida. Durante la administración se debe utilizar un equipo de infusión resistente a la luz (fotoprotector).

Luego de la reconstitución y/o dilución, la solución resultante es estable durante 24 horas almacenada a una temperatura entre 2-8°C.

10. Condiciones de Almacenamiento

Los viales de Dacarbazina deben ser almacenados a temperaturas inferiores a 30°C, protegidos de la luz, en su envase y empaque original. La vida útil bajo estas condiciones es de 36 meses. Después de la fecha de expiración, el medicamento no debe usarse más.

11. Riesgos Ocupacionales

- ✓ Se recomienda mantener los procedimientos para manejo seguro y desecho de medicamentos de alto riesgo
- ✓ Minimizar la generación y acumulación de polvo. Evitar el contacto con ojos, piel y ropa. Usar elementos de protección personal adecuados para la manipulación de medicamentos riesgosos. Prevenir la exposición ocupacional y las emisiones al medio ambiente.

Disposición Final

Tipo de Disposición: **INCINERACIÓN**

12. Documentación Soporte

DOCUMENTO	SI	NO	OBSERVACIONES
Registro Sanitario Invima	X		
Ficha Técnica	X		
Certificado BPM	X		
Hoja de Seguridad	X		
Uso en Otras Instituciones	X		
Aprobación FDA - EMEA		X	
Estudios de Evidencia Clínica	X		

13. Clasificación Tarifaria

CARACTERISTICA	SI	NO
Medicamento POS	X	
Medicamento de Libertada Vigilada		
Medicamento de Control Directo		