

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ПРЕПАРАТА ДАКАРБАЗИН МЕДАК
(DACARBAZINE MEDAC)**

Регистрационный номер: П №016026/01

Торговое название препарата: Дакарбазин медак

Международное непатентованное название: Дакарбазин

Лекарственная форма: Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав

Активное вещество:

Дакарбазин	100 мг	200 мг	500 мг	1000 мг
------------	--------	--------	--------	---------

Вспомогательные вещества:

Кислота лимонная безводная	100 мг	200 мг	500 мг	1000 мг
Маннитол	50 мг	75 мг	187,5 мг	375 мг

Описание

Белый или слегка желтоватый порошок или пористая масса.

Фармакологические свойства

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

КодАТХ: L01 АХ04

Фармакодинамика

Дакарбазин – цитостатическое средство. Противоопухолевый эффект реализуется за счет ингибирования клеточного роста и синтеза ДНК, вне зависимости от клеточного цикла. Дакарбазин обладает алкилирующим действием, а также проявляет другие цитостатические эффекты.

Считается, что противоопухолевое действие дакарбазина, не проявляющего собственной активности, не является прямым, а реализуется за счет микросомального N-деметилирования в печени, приводящего к образованию активных метаболитов: 5-амино-имидазол-4-карбоксамид и метил-катиона, которые обуславливают алкилирующее действие препарата.

Фармакокинетика

После внутривенного введения дакарбазин быстро распределяется в тканях. Связывание с белками плазмы составляет около 5 %. Кинетика препарата в плазме крови носит двухфазный характер: в первой фазе (распределение) период полувыведения (T_{1/2}) составляет около 20 мин, конечный период полувыведения – 0,5-3,5 ч.

Дакарбазин в результате метаболизма в печени при участии цитохрома P450 образует активные соединения 5-[3-(гидрокси-метил-3-метил-триазен-1-ил)имидазол-5-карбоксамид (ГММТИК) и 3-монометил-(триазен-1-ил)имидазол-4-карбоксамид (МТИК), далее катализируемый до 5-аминоимидазол-4-карбоксамид.

Метаболизируется в основном в печени посредством гидроксилирования и деметилирования; около 20-50% дакарбазина выводится в неизменном виде почками за счет канальцевой секреции.

Показания к применению

- метастазирующая злокачественная меланома; в составе комбинированной терапии;
- распространенный лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина);
- распространенная саркома мягких тканей у взрослых (за исключением мезотелиомы, саркомы Капоши).

Имеются сообщения об эффективности применения дакарбазина в сочетании с другими цитостатиками при лечении остеогенной саркомы, саркомы матки, мезотелиомы плевры и брюшины, мелкоклеточного рака легких, рака щитовидной железы, карциноида, феохромоцитомы, инсулиномы, нейробластомы и глиом.

Противопоказания

- повышенная гиперчувствительность к дакарбазину или любому другому компоненту, входящему в состав препарата,
- беременность и период кормления грудью,
- выраженная лейкопения и /или тромбоцитопения,
- выраженная печеночная или почечная недостаточность.

С осторожностью: острые инфекционные заболевания вирусной (в т.ч. ветряная оспа, опоясывающий лишай), грибковой или бактериальной природы (риск возникновения тяжелых осложнений и генерализации процесса), сопутствующая лучевая терапия.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В доклинических исследованиях было показано, что дакарбазин обладает мутагенным, тератогенным и канцерогенным действием, существует риск тератогенного воздействия препарата на плод. Препарат не должен назначаться во время беременности и кормления грудью.

Женщины детородного возраста во время лечения препаратом должны использовать надежные средства контрацепции.

В случае наступления беременности женщины должны сразу сообщить об этом своему лечащему врачу.

Ввиду возможного негативного воздействия на здоровье детей, находящихся на грудном вскармливании, на время лечения дакарбазином грудное кормление должно быть прекращено.

Способ применения и дозы

Препарат применяют внутривенно.

Препарат необходимо вводить с осторожностью, чтобы предотвратить его экстравазацию, которая может вызывать боль локального характера и повреждение мягких тканей. При появлении признаков экстравазации необходимо немедленно прекратить введение, а оставшуюся дозу препарата следует ввести в другую вену.

Ниже приводятся обычно используемые схемы терапии.

При подборе индивидуального лечения следует пользоваться данными специальной медицинской литературы.

Злокачественная меланома

Дакарбазин может применяться в монотерапии внутривенно в дозе 200-250 мг/м² поверхности тела в сутки в течение 5 дней каждые 3 недели. Препарат вводят болюсно или в виде непродолжительной (15 – 30 мин) инфузии. Также возможно введение препарата внутривенно инфузионно в дозе 850 мг/м² поверхности тела в первый день терапии и далее однократно каждые 3 недели.

Болезнь Ходжкина

Дакарбазин применяют в суточной дозе 375 мг/м² поверхности тела внутривенно каждые 15 дней в комбинации с доксорубицином, блеомицином и винбластином (схема ABVD).

Саркома мягких тканей

При саркоме мягких тканей препарат применяют у взрослых внутривенно в суточной дозе 250 мг/м² поверхности тела в дни 1-5 каждые 3 недели в комбинации с доксорубицином (схема ADIC).

В процессе лечения дакарбазин необходимо регулярно проводить контроль форменных элементов крови и показателей функции печени и почек. Поскольку при терапии дакарбазин часто возникают тяжелые побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, рекомендуется назначить терапию противорвотными средствами и провести поддерживающие мероприятия.

Ввиду возможных тяжелых нарушений функций желудочно-кишечного тракта и кровяной системы перед началом каждого цикла терапии дакарбазин следует взвесить отношение польза/риск для пациента.

Продолжительность терапии определяется лечащим врачом в каждом случае индивидуально с учетом заболевания, стадии заболевания, проводимой терапии, ответа на терапию, побочных эффектов.

При распространенном лимфогранулематозе обычно рекомендуется назначить 6 циклов терапии по схеме ABVD. При метастазирующей злокачественной меланоме и распространенной саркоме мягких тканей длительность терапии определяется ее эффективностью и переносимостью в каждом конкретном случае.

Метод введения

Дозы до 200 мг/м² вводят внутривенно медленно струйно. Большие дозы (от 200 до 850 мг/м²) следует вводить внутривенно инфузионно в течение 15-30 минут. Перед введением препарата рекомендуется убедиться в проходимости вены путем струйной инъекции 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы. Эти же растворы могут быть использованы для удаления оставшегося препарата из шприца или капельницы после окончания введения.

Раствор препарата дозировок 100 и 200 мг, восстановленный водой для инъекций (концентрация 10 мг/мл) и готовый к применению без дальнейшего разбавления, является гипоосмотическим (около 100 мОсмоль/кг) и поэтому должен вводиться путем медленной внутривенной инъекции продолжительностью более 1 мин; такой способ предпочтительнее быстрого внутривенного болюсного введения продолжительностью в несколько секунд.

Особенности применения у отдельных групп пациентов

Больные с почечной/печеночной недостаточностью

При наличии легкой или средней степени недостаточности функции почек или печени коррекция дозы дакарбазина обычно не требуется. У пациентов с сочетанной недостаточностью функции почек и печени выведение дакарбазина замедлено. Однако, в настоящее время не существует конкретных рекомендаций к снижению дозы препарата у таких больных.

Пожилые пациенты

Ввиду ограниченного опыта применения дакарбазина у пожилых людей специальных рекомендаций по применению препарата у данной категории больных не существует.

Приготовление раствора и использование препарата

Обращение с препаратом и его утилизацию необходимо осуществлять с соблюдением правил обращения с цитотоксическими препаратами.

Приготовление раствора препарата необходимо проводить в специально отведенном месте с использованием специальных расходных материалов, защитных очков, маски, перчаток, фартука. Необходимо соблюдать нормы асептики.

Приготовление раствора препарата проводят непосредственно перед его применением.

Дакарбазин является светочувствительным препаратом. Раствор необходимо готовить и содержать в условиях, исключающих воздействие УФ света, даже во время введения. Во время введения раствор препарата должен быть защищен от воздействия света, например, посредством использования специального светозащищенного набора для инфузии из поливинилхлорида. Обычный набор для инфузий должен быть обернут в УФ-непроницаемую фольгу или пленку.

Приготовление раствора препарата

А) Флаконы 100 мг, 200 мг

Препарат перед применением растворяют с использованием 10 мл (флакон 100 мг) или 20 мл (флакон 200 мг) воды для инъекций (для достижения концентрации 10 мг/мл). Раствор вводят медленно струйно.

При целесообразности проведения внутривенного капельного введения, полученный раствор затем разбавляют 200-300 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы, после чего осуществляют введение препарата в виде короткой инфузии продолжительностью 15-30 мин.

Б) Флаконы 500 мг, 1000 мг

Препарат растворяют в 50 мл воды для инъекций. Далее для приготовления раствора для инфузий полученный раствор разбавляют в 200-300 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы. Концентрация раствора для инфузий составляет 1,4 – 2,0 мг/мл (флакон 500 мг) или 2,8 – 4,0 мг/мл (флакон 1000 мг). Раствор вводят путем непродолжительной инфузии в течение 20-30 мин.

Приготовленный раствор препарата должен быть прозрачным и не должен содержать нерастворенных частиц. В противном случае раствор применять нельзя.

Препарат предназначен только для однократного применения. Неиспользованный раствор препарата должен быть уничтожен.

Материалы, использованные для приготовления раствора и его введения, должны быть

утилизированы в соответствии с правилами использования и утилизации цитотоксических препаратов.

Побочное действие

Наиболее частыми побочными эффектами при применении дакарбазина являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (анорексия, тошнота и рвота), а также системы кроветворения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), причем последние носят дозозависимый и отсроченный характер, часто достигая минимальных значений только через 3-4 недели после проведенной химиотерапии.

Частота побочных реакций, приведенных ниже, изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100, \leq 1/10$); нечасто ($>1/1000, \leq 1/100$); редко ($>1/10000, \leq 1/1000$); очень редко ($\leq 1/10000$, включая отдельные сообщения).

Со стороны системы кроветворения: часто - анемия, лейкопения, тромбоцитопения; редко - панцитопения, агранулоцитоз.

Со стороны иммунной системы: редко - анафилактические реакции.

Со стороны нервной системы: редко - головная боль, нарушение зрения, спутанность сознания, выраженная сонливость, судороги, парестезия кожи лица.

Сосудистые реакции: редко – гиперемия лица.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - анорексия, тошнота, рвота; редко - диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: редко – жизнеугрожающий некроз печени вследствие окклюзии внутривенных вен. Как правило, этот синдром возникал во время второго курса терапии. Симптомы включающие лихорадку, эозинофилию, боли в животе, увеличение размеров печени и желтуху, шок, способны быстро нарастать в течение нескольких часов или дней.

Со стороны мочевыделительной системы: редко - нарушение функции почек.

Со стороны кожи и кожных покровов: нечасто - алопеция, гиперпигментация, фотосенсибилизация кожи; редко – эритема, макулопапулезная сыпь, крапивница.

Общие нарушения и реакции в месте введения: нечасто - гриппоподобный синдром; редко - болезненность в месте введения. При экстравазации препарата – сильная боль в месте введения, некроз окружающих тканей.

Со стороны лабораторных показателей: редко - повышение активности печеночных ферментов.

Передозировка

Основным ожидаемым осложнением при передозировке препарата является тяжелое подавление функции костного мозга, вплоть до аплазии, которое может проявляться отсроченно в течение 2 недель после применения препарата. Лейкопения и тромбоцитопения могут развиваться через 4 недели. При подозрении на передозировку необходимо долговременное тщательное наблюдение гематологических показателей.

Специфический антидот не известен.

Лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Дакарбазин химически не совместим с гепарином, гидроксикортизоном, L-цистеином и натрия гидрокарбонатом.

При применении дакарбазина одновременно или после окончания лечения, оказывающего влияние на гемопоэз (включая терапию другими цитостатическими препаратами, лучевую терапию), возможно усиление миелотоксического действия.

Дакарбазин метаболизируется при участии изоферментов цитохрома P450 (CYP1A1, CYP1A2 и CYP2E1), что необходимо учитывать при его совместном назначении с другими препаратами, метаболизм которых осуществляется теми же ферментами печени.

Дакарбазин может усиливать действие метоксипсоралена вследствие фотосенсибилизации.

Особые указания

Лечение дакарбазином должен осуществлять врач, имеющий опыт проведения противоопухолевой химиотерапии, в условиях, позволяющих обеспечить регулярный контроль клинических, биохимических и гематологических показателей как во время, так и после окончания курса лечения.

При применении дакарбазина следует придерживаться тех же правил, что и при использовании других цитостатиков ввиду их мутагенных, канцерогенных и тератогенных свойств.

В случае выявления признаков функциональных нарушений печени или почек, или симптомов развития реакций гиперчувствительности, введение препарата должно быть немедленно прекращено. При возникновении окклюзии внутрипеченочных вен дальнейшая терапия дакарбазином противопоказана.

Лечащий врач должен помнить о возможности проявления редких тяжёлых осложнений в ходе лечения, связанных с развитием некроза печёночной ткани вследствие окклюзии внутрипечёночных вен. Принимая во внимание существование подобного риска, необходимо часто проводить мониторинг функции и размеров печени, а также анализ формулы крови (в особенности, эозинофилов). В единичных случаях при подозрении на формирование окклюзии внутрипеченочных вен эффективной оказывалась ранняя терапия высокими дозами глюкокортикостероидов (например, гидрокортизоном 300 мг/день) в сочетании или без фибринолитиков (в частности, гепарином или тканевым активатором плазминогена).

Длительная терапия может приводить к кумулятивному эффекту токсического действия на функцию костного мозга.

Возможность подавления функции костного мозга требует тщательного мониторинга уровня лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Нарушения гемопоэза вследствие гематотоксичности могут потребовать временной приостановки или отмены терапии.

Экстравазация во время внутривенного введения препарата может приводить к повреждению окружающих тканей и сильной боли. При появлении первых признаков экстравазации (жжение или болезненность в месте инъекции) введение препарата необходимо немедленно прекратить. Оставшуюся дозу следует ввести в другую вену.

Дакарбазин обладает умеренно выраженным иммуносупрессивным действием.

Во время проведения химиотерапии необходимо избегать приёма гепатотоксичных препаратов и алкоголя.

Применение дакарбазина у детей не рекомендовано ввиду отсутствия достаточных данных об использовании препарата у пациентов этой группы.

Мужчинам и женщинам во время и в течение 6 месяцев после завершения терапии дакарбазином необходимо использовать надежные средства контрацепции.

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать механизмы

Применение дакарбазина увеличивает риск возникновения тошноты, рвоты и проявления неврологических симптомов, влияющих на скорость реакции. Необходимо избегать управления транспортными средствами и занятий другими потенциально

опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. По 100 мг, или 200 мг, или 500 мг, или 1000 мг во флаконе темно-желтого гидролитического стекла I типа, укупоренном пробкой из бутиловой резины и обжатом алюминиевым колпачком с крышкой. По 1 (флаконы по 500 мг или 1000 мг) или 10 флаконов (флаконы по 100 мг или 200 мг) вместе с инструкцией по применению помещают в коробку картонную.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту

Владелец регистрационного удостоверения:

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы:

* Онкомед Мануфэкчуринг а.с.

Карасек 2229/1б 621 00 Брно-Речковице, Чешская республика
(Karasek 2229/1b 621 00 Brno-Recovice, Czech Republic)

или

* Онкотек Фарма Продакшн ГмбХ

Ам Фармапарк 06861 Дессау-Росслау, Германия
(Am Pharmapark 06861 Dessau-Rosslau, Germany)

(*производитель серии указан на пачке)

Производитель, осуществляющий вторичную упаковку, маркировку, выпускающий контроль качества / выпуск серии:

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия
(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Претензии от потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:

Представитель производителя в РФ

ООО «Тируфарм»

125424 Москва, Сходненский тупик, д. 4

Телефон/факс: (495) 971-3291