

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dacarbazina medac 500 mg polvo para solución para perfusión
Dacarbazina medac 1000 mg polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de dosis única de Dacarbazina medac 500 mg contiene 500 mg de dacarbazina (como citrato de dacarbazina, formado in situ).

Tras la reconstitución y la dilución final, Dacarbazina medac 500 mg contiene 1,4 - 2,0 mg/ml de dacarbazina.

Cada vial de dosis única de Dacarbazina medac 1000 mg contiene 1.000 mg de dacarbazina (como citrato de dacarbazina, formado in situ).

Tras la reconstitución y la dilución final, Dacarbazina medac 1.000 mg contiene 2,8 – 4,0 mg/ml de dacarbazina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión
Dacarbazina medac es un polvo blanco o amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Dacarbazina está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma maligno metastatizado.

Otras indicaciones para dacarbazina como parte de una quimioterapia combinada son:

- enfermedad de Hodgkin avanzada;
- sarcomas de partes blandas avanzados en adultos (con excepción del mesotelioma y del sarcoma de Kaposi).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El empleo de dacarbazina se debe restringir a los médicos con experiencia en oncología o hematología.

Dacarbazina es fotosensible. Todas las soluciones reconstituidas se deben proteger adecuadamente de la luz, también durante la administración (equipo de perfusión resistente a la luz).

Se debe prestar atención al administrar la inyección para evitar la extravasación al tejido circundante, puesto que ello causaría dolores locales y daños en el tejido. En caso de producirse una extravasación, se

debe interrumpir de inmediato la inyección e introducir la porción eventualmente restante de la dosis en otra vena.

Pueden usarse los regímenes siguientes. Para más información, consultar la literatura científica actual.

Melanoma maligno

Dacarbazina podrá ser administrado como agente único en dosis de 200 a 250 mg/m² de área de superficie corporal/día en forma de inyección IV durante 5 días cada 3 semanas.

Como alternativa a la inyección intravenosa en bolus, dacarbazina podrá ser administrado como perfusión rápida (de 15 a 30 minutos).

También es posible administrar 850 mg/m² de área de superficie corporal el primer día y después una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Enfermedad de Hodgkin

Se administrará dacarbazina en dosis IV diarias de 375 mg/m² de área de superficie corporal cada 15 días en combinación con doxorubicina, bleomicina y vinblastina (régimen ABVD).

Sarcoma de partes blandas en adultos

Para el sarcoma de partes blandas en adultos, dacarbazina se administrará en dosis IV diarias de 250 mg/m² de área de superficie corporal (días 1 - 5) en combinación con doxorubicina cada 3 semanas (régimen ADIC).

Durante el tratamiento con dacarbazina se deben realizar frecuentes controles de los parámetros de la sangre y de la función hepática y renal. Puesto que con frecuencia se presentan reacciones gastrointestinales graves, se aconseja tomar medidas antieméticas y de apoyo.

En razón de las alteraciones graves de tipo gastrointestinal y hematológico que puede ocasionar, cada tratamiento con dacarbazina debe ser precedido de un análisis de beneficio-riesgo extremadamente cuidadoso.

Duración del tratamiento

El médico debe determinar la duración del tratamiento para cada paciente, teniendo en cuenta el tipo y la fase de la enfermedad subyacente, la terapia de combinación administrada, la respuesta a dacarbazina y las reacciones adversas. Para la enfermedad de Hodgkin avanzada suele recomendarse la administración de 6 ciclos de terapia combinada ABVD. En los casos de melanoma maligno metastatizado y sarcoma de partes blandas en estado avanzado, la duración del tratamiento dependerá individualmente de la eficacia y tolerabilidad.

Pacientes con insuficiencia renal/hepática

Cuando solo existe insuficiencia renal o hepática leve a moderada, normalmente no es necesario reducir la dosis. En pacientes con insuficiencia renal y hepática combinada, la eliminación de dacarbazina se prolonga. Sin embargo, actualmente no existen recomendaciones sobre la reducción de las dosis.

Pacientes de edad avanzada

Como la experiencia disponible para pacientes de edad avanzada es limitada, no pueden darse instrucciones especiales para la utilización en este grupo.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de dacarbazina en niños y adolescentes < 15 años. Hasta que no se disponga de más datos, no se pueden dar recomendaciones especiales para el uso pediátrico de dacarbazina.

Forma de administración

Velocidad de administración

Las dosis de hasta 200 mg/m² se pueden administrar mediante una inyección intravenosa lenta. Las dosis más altas (en el intervalo de 200 a 850 mg/m²) se deben administrar mediante una perfusión IV de 15 a 30 minutos.

Se recomienda comprobar primero la permeabilidad de la vena con una irrigación de 5 a 10 ml de una solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9 % o de glucosa al 5 %. Se deben utilizar las mismas soluciones después de la perfusión para limpiar los tubos de eventuales restos del medicamento.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).
- Leucopenia y/o trombocitopenia.
- Enfermedades hepáticas o renales graves.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se recomienda que la administración de dacarbazina se realice bajo la supervisión de un médico especialista en oncología, que cuente con los medios para una monitorización periódica de los efectos clínicos, bioquímicos y hematológicos durante y después del tratamiento.

En caso de observarse síntomas de una alteración de la función hepática o renal o síntomas de una reacción de hipersensibilidad, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. En caso de oclusión venosa del hígado, la continuación de la terapia con dacarbazina está contraindicada.

Nota: el médico responsable debe tener presente la posibilidad de una complicación grave, raramente observada durante la terapia, que resulta de una necrosis hepática debido a la oclusión de las venas intrahepáticas. Por ello es necesario realizar un frecuente control del tamaño y la función del hígado así como del cuadro hemático (especialmente eosinófilos). En casos individuales de sospecha de enfermedad venooclusiva, es eficaz un tratamiento precoz con altas dosis de corticoesteroides (por ejemplo 300 mg de hidrocortisona al día) con o sin agentes fibrinolíticos como heparina o un activador de tejido plasminógeno (ver sección 4.8).

Una terapia de larga duración puede causar toxicidad acumulativa en la médula ósea.

La posibilidad de una depresión de la médula ósea requiere una cuidadosa monitorización de los niveles de glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas. Una toxicidad hematopoyética puede justificar la suspensión temporal o definitiva de la terapia.

Una extravasación del medicamento durante la administración IV puede producir daños en el tejido y fuertes dolores.

Se debe evitar el uso simultáneo con fenitoína, ya que una reducción en la absorción de fenitoína a través del tracto gastrointestinal puede predisponer al paciente a presentar convulsiones (ver sección 4.5).

Dacarbazina es un agente inmunosupresor moderado. La administración de vacunas elaboradas con microbios vivos a pacientes inmunocomprometidos debido al tratamiento con quimioterápicos tales como dacarbazina puede causar infecciones graves y potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe evitar la inmunización con vacunas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con dacarbazina. En general, después de dejar la quimioterapia, se aconseja utilizar las vacunas elaboradas con microbios vivos con precaución y tener en cuenta el estado inmunitario del paciente, en función también de la enfermedad y de otros tratamientos. Las vacunas elaboradas con microbios vivos se deben administrar cuando hayan transcurrido al menos 3 meses desde la finalización de la quimioterapia. Se pueden utilizar vacunas inactivadas si hay disponibles.

El uso simultáneo de fotemustina puede producir toxicidad pulmonar aguda (síndrome de distrés respiratorio del adulto), que puede dar lugar a un desenlace mortal. No se debe utilizar simultáneamente fotemustina y dacarbazina.

Durante la quimioterapia, ha de evitarse la administración de medicamentos hepatotóxicos y alcohol.

Medidas de contracepción

Es recomendable que los hombres tomen medidas contraceptivas durante la terapia y los 6 meses después del término de ella.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de dacarbazina en la edad pediátrica hasta que no se disponga de más datos.

Para consultar las precauciones de manipulación, ver sección 6.6.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En caso de un tratamiento previo o simultáneo con efectos adversos sobre la médula ósea (particularmente agentes citostáticos, irradiación), pueden darse interacciones mielotóxicas.

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

Dacarbazina se metaboliza por el citocromo P450 (CYP1A1, CYP2A2, y CYP2E1). Esto debe ser tenido en cuenta si se administran a la vez otros medicamentos que se metabolizan mediante el mismo sistema enzimático.

Dacarbazina puede aumentar los efectos del metoxipsoraleno debido a la fotosensibilización.

Se debe evitar la inmunización con vacunas elaboradas con microbios vivos durante el tratamiento con dacarbazina debido al riesgo de presentar infecciones graves y potencialmente mortales. Después de dejar la quimioterapia, se aconseja utilizar las vacunas elaboradas con microbios vivos con precaución y

administrarlas no antes de 3 meses tras la última dosis de la quimioterapia. Se recomienda utilizar una vacuna inactivada si hay disponible (ver también la sección 4.4).

El riesgo de trombosis es mayor en los pacientes con neoplasias malignas; por lo tanto, el uso simultáneo de anticoagulantes es frecuente. Si el paciente va a recibir anticoagulantes orales, se debe controlar el INR con más frecuencia debido a la gran variabilidad interindividual en la coagulación y debido a la posible interacción entre los anticoagulantes y los citostáticos.

El uso simultáneo con fenitoína puede producir una reducción de la absorción de fenitoína a través del tracto gastrointestinal y puede predisponer al paciente a presentar convulsiones (ver sección 4.4).

Se debe considerar cuidadosamente el uso simultáneo con ciclosporina (en algunos casos tacrolímús), ya que estos medicamentos pueden producir inmunodepresión y linfoproliferación excesivas.

El uso simultáneo con fotemustina puede producir toxicidad pulmonar aguda (síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto). No se deben utilizar fotemustina y dacarbazina simultáneamente.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se ha observado que dacarbazina tiene efectos mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos en animales. Debe presumirse que existe un incremento del riesgo de efectos teratogénicos para el ser humano. Por lo tanto, Dacarbazina medac está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

Lactancia

Dacarbazina medac está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dacarbazina puede influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a sus efectos secundarios sobre el sistema nervioso central o debido a náuseas y vómitos.

4.8. Reacciones adversas

Frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Los efectos adversos más frecuentes son alteraciones gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómitos) y trastornos del sistema circulatorio y linfático tales como anemia, leucopenia y trombocitopenia. Los cambios en el cuadro hemático son dosis-dependientes y se manifiestan con dilación, presentándose con frecuencia el nivel más bajo solo después de 3 a 4 semanas.

Infecciones e infestaciones	<u>Poco frecuentes</u> Infecciones
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Frecuentes</u> Anemia, leucopenia y trombocitopenia <u>Raras</u> Pancitopenia y agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Raras</u> Reacciones anafilácticas
Trastornos del sistema nervioso	<u>Raras</u> Dolores de cabeza, visión deteriorada, confusión, letargo, convulsiones, parestesia facial.
Trastornos vasculares	<u>Raras</u> Calor súbito/rubor facial
Trastornos gastrointestinales	<u>Frecuentes</u> Anorexia, náuseas, vómitos <u>Raras</u> Diarrea
Trastornos hepatobiliares	<u>Raras</u> Necrosis hepática causada por oclusión de las venas intrahepáticas (EVO), síndrome de Budd-Chiari (con desenlace potencialmente mortal)
Trastornos renales y urinarios	<u>Raras</u> Función renal afectada
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Poco frecuentes</u> Alopecia, hiperpigmentación, fotosensibilidad <u>Raras</u> Eritema, exantema maculopapular, urticaria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Poco frecuentes</u> Síntomas similares a los de la gripe <u>Raras</u> Irritación en el lugar de aplicación
Exploraciones complementarias	<u>Raras</u> Aumento de las enzimas hepáticas (p. ej., fosfatasa alcalina, ASAT, ALAT), aumento de la lactato-deshidrogenasa (LDH) en sangre, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Frecuentemente se observan cambios en el cuadro hemático (anemia, leucopenia y trombocitopenia) que dependen de la dosis y se manifiestan con dilación, presentándose con frecuencia el nivel más bajo solo después de 3 a 4 semanas.

Durante la administración de dacarbazina o muchas veces solo algunos días después, suelen observarse ocasionalmente síntomas similares a los de la gripe, con agotamiento, escalofríos, fiebre y dolores musculares. Estas molestias pueden volver a presentarse con la perfusión siguiente.

Raramente se observó necrosis hepática causada por oclusión de las venas intrahepáticas (enfermedad venooclusiva del hígado) después de la administración de dacarbazina en monoterapia o en modalidades de tratamiento combinado. En general el síndrome se presentó durante la segunda fase de la terapia. Los síntomas incluyeron fiebre, eosinofilia, dolores abdominales, hepatomegalia, ictericia y shock que se agravaron rápidamente en el transcurso de horas o de algunos días.

Ya que se han descrito desenlaces mortales, se debe tener especial cuidado (ver secciones 4.2 y 4.4).

Se cree que las irritaciones de las venas y algunas de las reacciones adversas sistémicas se deben a la formación de productos de fotodegradación.

Puede darse parestesia facial y calor súbito/rubor poco después de la inyección.

Raramente se observan reacciones alérgicas de la piel en forma de eritema, exantema maculopapular o urticaria.

En caso de una inyección accidentalmente paravenosa podrá producirse dolor local y necrosis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Las complicaciones primarias que se prevén en el caso de una sobredosis son una grave supresión de la médula ósea y eventualmente una aplasia de la médula ósea, que pueden manifestarse con una dilación de hasta dos semanas.

El tiempo que transcurre hasta alcanzarse la mínima concentración de los leucocitos y trombocitos puede ser de 4 semanas. Aun en el caso de una mera sospecha de sobredosis, será indispensable realizar un cuidadoso control hematológico a largo plazo. No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de dacarbazina. Por ello, se debe tener especial cuidado para evitar una sobredosis de este medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes alquilantes, código ATC: L01AX04.

Dacarbazina es un agente citostático. El efecto antineoplásico se debe a una inhibición del crecimiento de la célula, que es independiente del ciclo de la célula y se debe a una inhibición de la síntesis del ADN.

También se ha demostrado un efecto alquilante; otros mecanismos citostáticos pueden igualmente ser influenciados por la dacarbazina.

Se considera que dacarbazina no presenta un efecto antineoplásico por sí misma. Sin embargo, por N-desmetilación microsomal, es convertido rápidamente en 5- aminoimidazol -4-carboxamida y un catión de metilo responsable del efecto alquilante del medicamento.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Después de la administración intravenosa, dacarbazina se distribuye rápidamente en el tejido. La unión a las proteínas del plasma es del 5 %. La cinética en el plasma es bifásica: la vida media inicial (distribución) es de solo 20 minutos, la vida media terminal es de 0,5-3,5 horas.

Metabolismo o Biotransformación

Dacarbazina es inactivo hasta que se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 para formar los reactivos N-desmetilados HMMTIC y MTIC. Éste es catalizado por CYP1A1, CYP1A2 y CYP2E1. MTIC es a la vez metabolizado hasta 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC).

Eliminación

Dacarbazina se metaboliza principalmente en el hígado, tanto por hidroxilación como por desmetilación; el riñón excreta alrededor de un 20-50 % del medicamento en forma inalterada, por vía de la secreción renal tubular.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Debido a sus propiedades farmacodinámicas, dacarbazina muestra efectos mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos, detectables mediante sistemas de pruebas experimentales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido cítrico anhidro y manitol.

6.2. Incompatibilidades

La solución de dacarbazina es químicamente incompatible con heparina, hidrocortisona, L-cisteína y bicarbonato sódico.

6.3. Periodo de validez

3 años.

La solución reconstituida y diluida tiene que ser usada inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. Las soluciones reconstituidas también deben protegerse de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Dacarbazina medac 500 mg (1000 mg) se presenta en forma de un polvo estéril para solución para perfusión, en viales de una sola dosis, hechos de vidrio de color ámbar (tipo I, Ph.Eur.) y cerrados con un tapón de goma de butilo. Cada envase de Dacarbazina medac 500 mg (1000 mg) contiene un vial.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Recomendaciones para la manipulación segura:

Dacarbazina es un agente antineoplásico y se debe manipular de acuerdo con los procedimientos normalizados de los citostáticos que tienen efectos mutagénicos, carcinogénicos y teratogénicos. Antes de comenzar, se deben consultar las directrices locales acerca de citotóxicos.

Dacarbazina debe ser abierto exclusivamente por personal capacitado, y al igual que con todos los agentes citotóxicos, se deben tomar precauciones para evitar exponer al personal.

Por lo general, durante el embarazo se debe evitar la manipulación de medicamentos citotóxicos. La preparación de la solución para su administración se debe llevar a cabo en una zona designada para su manipulación, trabajando sobre una cubeta lavable o un papel absorbente desechable con reverso plástico.

Se debe utilizar una protección adecuada para los ojos, guantes desechables, mascarilla y delantal desechable.

Las jeringas y los equipos de perfusión se deben montar con cuidado para evitar fugas (se recomienda el uso de una conexión de tipo Luer).

Al finalizar, se debe limpiar exhaustivamente toda superficie expuesta, y se deben lavar las manos y la cara.

En caso de vertido, los operarios se deben poner guantes, mascarillas, protectores oculares y delantales desechables, y deben recoger el material derramado con un material absorbente colocado en el área para dicho fin. A continuación se debe limpiar el área, y todo el material contaminado se debe transferir a una bolsa o cubo para derrames citotóxicos, o sellado para su incineración.

Preparación para la administración intravenosa

Las soluciones de dacarbazina se deben preparar en el mismo momento en que van a ser usadas.

Dacarbazina es fotosensible. Durante la administración, el envase que contiene la solución para perfusión y el equipo de administración se deben proteger de la exposición a la luz solar, utilizando, p. ej., equipos de perfusión de PVC resistentes a la luz solar. Los equipos de perfusión normales se deben envolver, p.ej., en un material resistente a la luz UV.

a) Preparación de Dacarbazina medac 500 mg:

Transferir asépticamente 50 ml de agua para inyectables al vial y agitar hasta obtener una solución. La solución resultante, que contiene 10 mg/ml de dacarbazina (densidad de la solución: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$) debe seguir diluyéndose con 200 - 300 ml de una solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9 % o de glucosa al 5 %. La solución para perfusión obtenida, que contiene 1,4 – 2,0 mg/ml de dacarbazina, está lista para la perfusión IV y se debe administrar en un plazo de 20 – 30 minutos.

b) Preparación de Dacarbazina medac 1000 mg:

Transferir asépticamente 50 ml de agua para inyectables al vial y agitar hasta obtener una solución. La solución resultante, que contiene 20 mg/ml de dacarbazina (densidad de la solución: $\rho = 1,015 \text{ g/ml}$) debe seguir diluyéndose con 200 – 300 ml de una solución para perfusión de cloruro de sodio al 0,9 % o de glucosa al 5 %. La solución para perfusión obtenida, que contiene 2,8-4,0 mg/ml de dacarbazina, está lista para la perfusión IV y se debe administrar en un plazo de 20 – 30 minutos.

Dacarbazina medac 500 mg (1000 mg) es para un solo uso.

La solución diluida para perfusión se debe inspeccionar visualmente y solo se usarán las soluciones translúcidas y prácticamente libres de partículas. No utilizar las soluciones si hay partículas presentes.

Cualquier resto de solución después de su uso debe desecharse, así como las soluciones en las que el aspecto del producto haya cambiado.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Dacarbazina medac 500 mg: 62.333

Dacarbazina medac 1000 mg: 62.334

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/mayo/2003 (para Dacarbazina medac 500 mg) y 27/mayo/2003 (para Dacarbazina medac 1000 mg)

Fecha de la última renovación: 24/abril/2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2017