

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

Дакарбазин медак

Регистрационный номер: П N016026/01

Торговое наименование: Дакарбазин медак

Международное непатентованное наименование: дакарбазин (dacarbazine)

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.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

Код АТХ: L01 AX04

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Дакарбазин – цитостатическое средство. Противоопухолевый эффект реализуется за счет фазонеспецифичного ингибирования клеточного роста и подавления синтеза ДНК. Дакарбазин также обладает алкилирующим действием и проявляет другие противоопухолевые эффекты.

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

Фармакокинетика

Распределение

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 составляет около 20 мин, период полувыведения в терминальной фазе – 0,5-3,5 ч.

Метаболизм

Дакарбазин, являющийся неактивным веществом, метаболизируется в печени при участии ферментов CYP1A1, CYP1A2 и CYP2E1 цитохрома P450 с образованием активных деметилированных соединений 5-[3-(гидроксиметил)-3-метил-триазен-1-ил]имидазол-5-карбоксамид (ГММТИК) и 3-метил-(триазен-1-ил)имидазол-4-карбоксамид (МТИК), далее катализируемого до 5-аминоимидазол-4-карбоксамид.

Выведение

Метаболизируется в основном в печени посредством гидроксилирования и деметилирования; около 20-50% дакарбазина выводится в неизмененном 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).

Противопоказания

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

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. Дакарбазин противопоказан во время беременности (см. раздел «Противопоказания»).

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 вскармливание необходимо прекратить (см. раздел «Противопоказания»).

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. В случае экстравазации необходимо немедленно прекратить введение, 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 у взрослых препарат применяют 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 дакарбазином необходимо регулярно проводить контроль форменных элементов крови и показателей функции печени и почек. Поскольку при терапии дакарбазином часто возникают тяжелые побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, рекомендуется назначение терапии противорвотными средствами и проведение поддерживающих мероприятий.

Ввиду возможных тяжелых нарушений функций желудочно-кишечного тракта и системы кроветворения перед началом каждого цикла терапии дакарбазином следует провести тщательную оценку соотношения ожидаемой пользы лечения к возможному риску для пациента.

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

При распространенном лимфогранулематозе (болезни Ходжкина) 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.

Особенности применения у отдельных групп пациентов

Пациенты с почечной/печеночной недостаточностью

При недостаточности функции почек или печени легкой или средней степени по отдельности, 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 по снижению дозы препарата у таких пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Ввиду ограниченного опыта применения дакарбазина у пожилых людей специальные рекомендации по применению препарата у данной категории пациентов отсутствуют.

Применение у детей

В связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности применения дакарбазина у детей до 15 лет специальные рекомендации по применению препарата у данной категории пациентов отсутствуют.

Способ 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 (5-10 мл) 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы. Эти же растворы следует использовать для удаления оставшегося препарата из системы 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 гипотоническим (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.

Приготовление раствора для внутривенного введения

Приготовление раствора препарата проводят непосредственно перед его применением. Дакарбазин является светочувствительным препаратом. Приготовление и содержание препарата, в том числе во время введения, необходимо производить в условиях, исключающих воздействие УФ света. Во время введения раствор препарата должен быть защищен от воздействия дневного света, например, посредством использования специального светозащищенного инфузионного набора из поливинилхлорида. Обычный набор для инфузий должен быть обернут в непроницаемую для УФ света фольгу или пленку. Приготовление раствора препарата необходимо проводить с соблюдением правил асептики.

А) Флаконы 100 мг, 200 мг

Препарат перед использованием растворяют в 10 мл (флакон 100 мг) или 20 мл (флакон 200 мг) воды для инъекций для достижения концентрации 10 мг/мл (плотность раствора

$\rho = 1,007$ г/мл). Раствор вводят медленно струйно.

При необходимости 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 с концентрацией 10 мг/мл и плотностью 1,007 г/мл (флакон 500 мг) или с концентрацией 20 мг/мл и плотностью 1,015 г/мл (флакон 1000 мг) 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, принятыми в лечебном учреждении.

Побочное действие

Приведенные ниже побочные реакции представлены в соответствии с классификацией по частоте развития (количество зарегистрированных случаев/количество пациентов): *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания: *нечасто* – развитие инфекций.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *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, летаргия, судороги, парестезия лица.

Нарушения со стороны сосудов: *редко* – гиперемия лица.

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

Со стороны печени и желчевыводящих путей: *редко* – некроз печени вследствие веноокклюзивной болезни печени (окклюзии внутрипеченочных вен), синдром Бадда-Киари (с возможным летальным исходом).

Со стороны почек и мочевыводящих путей: *редко* - нарушение функции почек.

Со стороны кожи и подкожных тканей: *нечасто* - алоpecia, гиперпигментация,

фотосенсибилизация кожи; *редко* – эритема, макулопапулезная сыпь, крапивница.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: *нечасто* – гриппоподобные симптомы; *редко* – раздражение в месте введения.

Со стороны лабораторных показателей: *редко* – повышение активности «печеночных» ферментов (щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ)), повышение концентрации лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови, повышение концентрации креатинина, мочевины.

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

Гриппоподобные симптомы, такие как упадок сил, озноб, лихорадка и боль в мышцах, иногда отмечаются во время введения дакарбазина, и часто в течение нескольких дней после введения. Данные реакции могут повторяться при последующих инфузиях.

В редких случаях сообщалось о некрозе печени вследствие окклюзии печеночных вен (веноокклюзионной болезни печени) после применения дакарбазина в монотерапии или в комбинированной терапии. Как правило, данный синдром возникал во время второго курса терапии. Симптомы включали лихорадку, эозинофилию, боль в животе, увеличение размеров печени, желтуху и шок, быстро прогрессирующие в течение нескольких часов или дней. В связи с наличием сообщения о летальном исходе, при лечении следует соблюдать особую осторожность (см. раздел «Особые указания»).

Раздражение в месте введения и некоторые системные побочные реакции могут быть обусловлены образованием продуктов фотодеградации.

Парестезия и гиперемия лица могут наблюдаться вскоре после введения.

Редко наблюдались аллергические реакции со стороны кожи, проявляющиеся в виде эритемы, макулопапулезной сыпи, крапивницы.

Экстравазация препарата может вызвать боль в месте введения и некроз окружающих тканей.

Передозировка

Основным ожидаемым осложнением при передозировке препарата является тяжелое подавление функции костного мозга, вплоть до аплазии, которое может проявляться отсроченно в течение до 2 недель после применения препарата. Концентрация лейкоцитов и тромбоцитов может достигать минимальных значений через 4 недели после введения дакарбазина. При подозрении на передозировку необходимо долговременное тщательное наблюдение гематологических показателей.

Специфический антидот неизвестен.

Лечение симптоматическое.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Дакарбазин химически несовместим с гепарином, гидрокортизоном, L-цистеином и натрия гидрокарбонатом.

При применении дакарбазина одновременно или после окончания лечения, оказывающего влияние на гемопоэз (в особенности в случае терапии другими цитостатическими препаратами, лучевой терапии), 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.

Во время терапии дакарбазином следует избегать вакцинации живыми вакцинами в связи с риском развития тяжелых и потенциально жизнеугрожающих инфекций. Живые вирусные вакцины рекомендуется применять с осторожностью после окончания химиотерапии: вакцинация может быть проведена у пациентов при наличии ремиссии не менее 12 месяцев и приемлемом числе лимфоцитов ($> 1500/\text{мкл}$). По возможности рекомендуется применение инактивированных вакцин (см. раздел «Особые указания»).

При онкологических заболеваниях повышен риск тромбоза, поэтому распространенной практикой является антикоагулянтная терапия. При применении пероральных антикоагулянтов необходимо более часто контролировать международное нормализованное отношение (МНО) в связи с выраженной вариабельностью показателей свертывающей способности крови у данной группы пациентов, а также ввиду возможного взаимодействия между антикоагулянтами и цитостатиками.

Совместное применение с фенитоином может приводить к снижению всасывания последнего в желудочно-кишечном тракте и провоцировать судороги (см. раздел «Особые указания»).

Дакарбазин следует применять с осторожностью в случае комбинации с циклоспорином и в некоторых случаях с такролимусом, поскольку данные препараты могут вызывать чрезмерную иммуносупрессию и лимфопролификацию.

Совместное применение с фотемустином может вызывать острую легочную токсичность (острый респираторный дистресс-синдром). Дакарбазин не следует применять совместно с фотемустином. Применение дакарбазина возможно не ранее чем через неделю после введения фотемустина.

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.

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 учитывать возможность 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 введения) введение препарата необходимо немедленно прекратить. Оставшуюся дозу следует ввести в другую вену.

Необходимо избегать совместного применения дакарбазина и фенитоина, поскольку снижение всасывания фенитоина в желудочно-кишечном тракте может спровоцировать судороги (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Дакарбазин обладает умеренно выраженным иммуносупрессивным действием. Применение живых вакцин у пациентов с ослабленным иммунитетом в результате химиотерапии, например, дакарбазином, может вызвать развитие тяжёлых инфекций с возможным летальным исходом. Поэтому во время терапии дакарбазином следует избегать вакцинации живыми вакцинами. Как правило, живые вакцины рекомендуется применять с осторожностью после окончания химиотерапии: вакцинация может быть проведена у пациентов при наличии ремиссии в течение не менее 12 месяцев и приемлемом числе лейкоцитов ($> 1500/\text{мкл}$). Возможно применение инактивированных вакцин. Совместное применение с фотемустином может вызывать острую легочную токсичность (острый респираторный дистресс-синдром), способный привести к летальному исходу. Дакарбазин не следует применять совместно с фотемустином. Применение дакарбазина возможно не ранее чем через неделю после введения фотемустина.

Во время проведения химиотерапии дакарбазином 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 терапии дакарбазином и в течение 6 месяцев после ее завершения необходимо использовать надежные средства контрацепции.

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

Рекомендации по безопасному обращению с препаратом

Дакарбазин является противоопухолевым средством, при обращении с которым следует соблюдать стандартные процедуры, принятые в отношении цитостатиков, обладающих мутагенными, канцерогенными и тератогенными свойствами. Перед применением необходимо ознакомиться с правилами обращения с цитотоксическими препаратами, принятыми в лечебном учреждении.

Обращение с препаратом должен осуществлять специально обученный персонал. Как и при работе с другими цитостатиками, необходимо соблюдать меры предосторожности во избежание вредного воздействия на персонал. Следует избегать обращения с цитостатическими препаратами во время беременности. Приготовление раствора препарата необходимо проводить в специально отведенном помещении с использованием специальных расходных материалов, защитных очков, маски, перчаток, фартука. Необходимо соблюдать нормы асептики. Шприцы и инфузионные системы следует собирать с тщательностью во избежание протечек (рекомендуется использовать соединения с фиксаторами типа Луер лок).

По завершении работы с препаратом необходимо тщательно очистить рабочую поверхность, вымыть руки и лицо.

В случае протечки раствора персонал, используя перчатки, маску для лица, защитные очки и одноразовый фартук, должен удалить пролитый препарат с помощью впитывающего расходного материала. Рабочую поверхность необходимо очистить, а загрязненный материал переместить в контейнер для сбора цитотоксических материалов или запечатать для сжигания.

Влияние на способность управлять автомобилем и использовать механизмы

Применение дакарбазина увеличивает риск возникновения тошноты, рвоты и проявления неврологических симптомов, влияющих на скорость реакции. Пациентам 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, первичная упаковка:

* Онкомед Мануфэкчуринг а.с.

Карасек 2229/1б 621 00 Брно-Речковице, Чешская республика

(Karasek 2229/1b 621 00 Brno-Reckovice, 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 «КорФарма»

121087 Москва, ул. Баркляя, д.6, стр. 5, оф. 417

Тел.(факс) (495)-971-3291

Представитель фирмы

А.М. Тимаков