

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu leczniczego Detimedac 100 mg zawiera 100 mg dakarbazyny (*Dacarbazine*) w postaci cytrynianu dakarbazyny powstałego *in situ*.

Po rekonstytucji produkt leczniczy Detimedac 100 mg zawiera 10 mg/ml dakarbazyny (patrz punkt 6.6).

Każda fiolka produktu leczniczego Detimedac 200 mg zawiera 200 mg dakarbazyny (*Dacarbazine*) w postaci cytrynianu dakarbazyny powstałego *in situ*.

Po rekonstytucji produkt leczniczy Detimedac 200 mg zawiera 10 mg/ml dakarbazyny (patrz punkt 6.6).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.
Biały lub białozółty proszek.

4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dakarbazyna jest wskazana do stosowania w leczeniu pacjentów z czerniakiem złośliwym przerzutowym.

Inne wskazania do stosowania dakarbazyny jako elementu chemioterapii skojarzonej to:

- zaawansowana choroba Hodgkina,
- zaawansowane mięsaki tkanek miękkich u dorosłych (z wyjątkiem międzybłoniaka i mięsaka Kaposiego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dakarbazyna powinna być stosowana wyłącznie przez lekarza posiadającego doświadczenie z zakresu onkologii lub hematologii.

Poniżej opisano możliwe schematy podawania dakarbazyny. Bardziej szczegółowe informacje znajdują się w piśmiennictwie naukowym.

Czerniak złośliwy przerzutowy

Dakarbazynę w monoterapii można podawać w iniekcji dożylniej w dawkach od 200 do 250 mg/m² powierzchni ciała/dobę przez 5 dni w odstępach 3-tygodniowych.

Zamiast iniekcji dożylniej (bolusa), dakarbazynę można podać w krótkiej infuzji (w ciągu 15 do 30 minut).

Produkt leczniczy można również podać w dawce 850 mg/m² p.c. w 1. dobie, a następnie podawać co 3 tygodnie w infuzji dożylniej.

Choroba Hodgkina

Dakarbazynę podaje się dożylnie w dawce dobowej 375 mg/m² p.c. w odstępach 15-dniowych w skojarzeniu z doksorubicyną, bleomycyną i winblastyną (schemat ABVD).

Mięsak tkanek miękkich u dorosłych

W przypadku mięsaków tkanek miękkich u dorosłych, dakarbazynę podaje się dożylnie w dawkach dobowych 250 mg/m² p.c. przez 1 – 5 dni w odstępach 3-tygodniowych w skojarzeniu z doksorubicyną (schemat ADIC).

Podczas leczenia dakarbazyną należy często kontrolować liczbę krwinek, a także czynność wątroby i nerek. Ponieważ ciężkie reakcje żołądkowo-jelitowe są częste, zaleca się stosowanie środków przeciwwymiotnych i podtrzymujących.

Z uwagi na możliwość występowania ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych i hematologicznych, przed każdym cyklem leczenia dakarbazyną należy dokładnie przeanalizować stosunek korzyści do ryzyka.

Czas trwania leczenia

Lekarz prowadzący leczenie decyduje o czasie jego trwania w sposób indywidualny, uwzględniając rodzaj choroby i stopień jej zaawansowania, zastosowane leczenie skojarzone oraz odpowiedź na dakarbazynę i występujące u chorego działania niepożądane. W zaawansowanej chorobie Hodgkina zwykle zalecane jest 6 cykli chemioterapii skojarzonej ABVD. W czerniaku przerzutowym i zaawansowanym mięsaku tkanek miękkich, czas trwania leczenia zależy od skuteczności i tolerancji produktu leczniczego u danego pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

Izolowana łagodna lub umiarkowana niewydolność nerek lub wątroby zwykle nie wymaga zmniejszenia dawki. U pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek i wątroby wydłuża się czas wydalania dakarbazyny. Jednak obecnie brak jest zatwierdzonych zaleceń dotyczących zmniejszenia dawki.

Osoby w podeszłym wieku

Z uwagi na niewystarczającą liczbę danych, brak jest zaleceń dotyczących stosowania dakarbazyny u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania dakarbazyny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 15 lat. Do czasu uzyskania dodatkowych danych brak jest zaleceń dotyczących stosowania dakarbazyny w populacji dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Dakarbazyna jest wrażliwa na światło. Po rekonstytucji roztwór produktu leczniczego należy odpowiednio zabezpieczyć przed światłem (również podczas podawania – należy stosować światłoodporny zestaw infuzyjny).

Podczas wstrzykiwań należy zachować ostrożność w celu uniknięcia podania produktu leczniczego poza naczynie, ponieważ powoduje to miejscowy ból i uszkodzenie tkanek. W przypadku wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego, a pozostałą część dawki należy podać do innej żyły.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Szybkość podawania

Dawki do 200 mg/m² można podawać w wolnej iniekcji dożylniej. Większe dawki (od 200 do 850 mg/m²) należy podawać we wlewie dożylnym trwającym 15 do 30 minut.

Przed podaniem produktu leczniczego zaleca się skontrolowanie drożności żyły przez przepłukanie jej 5 do 10 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub 5% glukozy. Te same roztwory należy zastosować po zakończeniu wlewu w celu wypłukania pozostałości produktu leczniczego z rurek infuzyjnych.

Roztwory dakarbazyny 100 mg i 200 mg uzyskane po rekonstytucji przez dodanie wody do wstrzykiwań, bez dalszego rozcieńczenia 0,9% roztworem chlorku sodu lub 5% glukozy, są hipoosmolarne (ok. 100 mOsmol/kg), dlatego należy je podawać w powolnej iniekcji dożylniej (np. trwającej ponad 1 minutę), a nie w postaci bolusa (szybkiej iniekcji dożylniej trwającej kilka sekund).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- ciąża i karmienie piersią
- leukopenia i (lub) małopłytkowość
- ciężka choroba wątroby lub nerek
- jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce lub jednoczesne stosowanie fotemustyny (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dakarbazyna powinna być podawana wyłącznie pod nadzorem specjalisty onkologa, który dysponuje sprzętem umożliwiającym regularne monitorowanie parametrów klinicznych, biochemicznych i hematologicznych w trakcie leczenia i po jego zakończeniu.

W przypadku zaobserwowania objawów zaburzeń czynności wątroby lub nerek oraz objawów nadwrażliwości konieczne jest natychmiastowe przerwanie leczenia. Wystąpienie choroby wenookluzyjnej wątroby jest przeciwwskazaniem do dalszego leczenia dakarbazyną.

Uwaga: Lekarz odpowiedzialny za prowadzenie leczenia powinien pamiętać o rzadko obserwowanych, ciężkich powikłaniach związanych z martwicą wątroby spowodowaną niedrożnością żył wątrobowych, które mogą wystąpić podczas stosowania dakarbazyny. Konieczne jest częste monitorowanie wielkości wątroby i parametrów czynnościowych oraz liczby krwinek (zwłaszcza granulocytów kwasochłonnych). W pojedynczych przypadkach u chorych z podejrzeniem choroby wenookluzyjnej wątroby, dobre efekty dawało wczesne leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów (na przykład hydrokortyzonu w dawce 300 mg/dobę), w skojarzeniu z lub bez fibrynolitycznych produktów leczniczych, takich jak heparyna lub tkankowy aktywator plazminogenu (patrz punkt 4.8).

Długotrwałe leczenie może prowadzić do skumulowanego działania toksycznego na szpik kostny. Potencjalne zahamowanie czynności szpiku wymaga starannego monitorowania liczby krwinek białych, erytrocytów i płytek. Toksyczny wpływ na hemopoezę może powodować konieczność czasowego odroczenia lub przerwania leczenia.

Wynacznienie podczas podawania dożylnego produktu leczniczego może powodować uszkodzenie tkanek i silny ból.

Należy unikać jednoczesnego stosowania z fenytoiną, ponieważ obniżone wchłanianie fenytoiny z przewodu pokarmowego może zwiększać skłonność pacjenta do drgawek (patrz punkt 4.5).

Oprócz działania przeciwnowotworowego, dakarbazyna wykazuje również umiarkowane działanie immunosupresyjne.

Podawanie żywych (lub atenuowanych żywych) szczepionek pacjentom z zaburzoną odpornością

w wyniku podawania cytostatyków takich jak dakarbazyna grozi wystąpieniem ciężkich lub zagrażających życiu zakażeń. Pacjentów leczonych dakarbazyną nie należy szczepić żywymi szczepionkami. Można stosować szczepionki inaktywowane, jeżeli są dostępne.

Podczas chemioterapii należy unikać hepatotoksycznych produktów leczniczych i alkoholu.

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na możliwe działanie genotoksyczne dakarbazyny (patrz punkt 5.3) kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia produktem leczniczym Detimedac i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Zaleca się, aby mężczyźni stosowali skuteczne środki antykoncepcyjne i nie płodzili dzieci w trakcie otrzymywania produktu leczniczego Detimedac i przez 3 miesiące po zakończeniu terapii.

Pacjentki rozważające ciążę powinny skorzystać z poradnictwa genetycznego po upływie okresu stosowania antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania dakarbazyny w populacji dzieci i młodzieży do czasu uzyskania dodatkowych danych.

Środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania, patrz punkt 6.6

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe są interakcje o charakterze mielotoksycznym w przypadku wcześniejszego lub równoczesnego leczenia wywierającego szkodliwy wpływ na szpik kostny (w szczególności cytostatyki, napromienianie).

Wprawdzie badania dotyczące fenotypów metabolicznych nie były prowadzone, ale wykryto hydroksylację związku macierzystego z wytworzeniem metabolitów o działaniu przeciwnowotworowym. Dakarbazyna jest metabolizowana przez układ cytochromu P450 (CYP1A1, CYP1A2 i CYP2E1). Fakt ten należy uwzględnić w przypadku równoczesnego stosowania innych produktów leczniczych metabolizowanych przez te same enzymy wątrobowe.

Dakarbazyna może nasilać działanie metoksypsoralenu ze względu na działanie fotouczulające.

Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce jest przeciwwskazane z uwagi na ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu choroby układowej (patrz punkt 4.3).

Należy unikać jednoczesnego podawania żywych (lub atenuowanych żywych) szczepionek z uwagi na ryzyko wystąpienia zagrażającej życiu choroby układowej. Ryzyko jest większe u pacjentów, u których choroba już wcześniej zmniejszyła odporność. Zaleca się użycie szczepionki inaktywowanej, jeżeli jest dostępna (choroba Heinego-Medina, patrz także punkt 4.4).

W chorobach nowotworowych zwiększa się ryzyko zakrzepicy, a zatem częste jest jednoczesne stosowanie przeciwzakrzepowych produktów leczniczych. U pacjentów przyjmujących doustne leki przeciwzakrzepowe należy zwiększyć częstotliwość monitorowania wskaźnika INR z uwagi na dużą zmienność międzyosobniczą parametrów krzepliwości oraz potencjalne interakcje pomiędzy przeciwkrzepliwymi, a cytostatycznymi produktami leczniczymi.

Jednoczesne stosowanie z fenytoiną może zmniejszać wchłanianie fenytoiny z przewodu pokarmowego i zwiększać skłonność pacjenta do drgawek (patrz punkt 4.4).

Należy starannie rozważyć jednoczesne podawanie cyklosporyny (i w niektórych przypadkach takrolimusu), ponieważ te produkty lecznicze mogą nadmiernie zaburzać odporność i wywoływać zaburzenia limfoproliferacyjne.

Jednoczesne stosowanie fotemustyny może powodować ostrą toksyczość płucną (zespół ostrej niewydolności oddechowej u dorosłych). Fotemustyny i dakarbazyny nie wolno stosować jednocześnie. Stosowanie dakarbazyny jest możliwe dopiero po upływie co najmniej tygodnia od podania fotemustyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dakarbazyna wykazuje działanie mutagenne, teratogenne i rakotwórcze u zwierząt. Należy przyjąć, że również u ludzi występuje zwiększone ryzyko powstania wad wrodzonych, dlatego produkt leczniczy Detimedac jest przeciwwskazany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na możliwe działanie genotoksyczne dakarbazyny (patrz punkt 5.3) kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne środki antykoncepcyjne w trakcie leczenia produktem leczniczym Detimedac i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Zaleca się, aby mężczyźni stosowali skuteczne środki antykoncepcyjne i nie płodzili dzieci w trakcie otrzymywania produktu leczniczego Detimedac i przez 3 miesiące po zakończeniu terapii.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Detimedac jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Z powodu możliwego działania genotoksycznego dakarbazyny zaleca się, aby osoby rozpoczynające leczenie produktem leczniczym Detimedac zasięgnęły porady w sprawie możliwych opcji zachowania płodności. Zaleca się, aby kobiety planujące ciążę, które zakończyły leczenie produktem leczniczym Detimedac, skorzystały z poradnictwa genetycznego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Z powodu działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz możliwość wywoływania nudności i wymiotów, dakarbazyna może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Do najczęściej zgłaszanych reakcji niepożądanych należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe (brak łaknienia, nudności i wymioty) oraz zaburzenia krwi i układu chłonnego, takie jak niedokrwistość, leukopenia i małopłytkowość. Te ostatnie są zależne od dawki i występują z opóźnieniem (wartości minimalne obserwuje się po 3 – 4 tygodniach).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Niezbyt często</u> Zakażenia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Często</u> Niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość <u>Rzadko</u> Pancytopenia, agranulocytoza
Zaburzenia układu	<u>Rzadko</u>

immunologicznego	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Rzadko</u> Bóle głowy, zaburzenia widzenia, dezorientacja, ospałość, drgawki, parestezje twarzy
Zaburzenia naczyniowe	<u>Rzadko</u> Nagłe zaczerwienienie skóry twarzy
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Często</u> Brak łaknienia, nudności, wymioty <u>Rzadko</u> Biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Rzadko</u> Martwica wątroby spowodowana chorobą wenookluzyjną (<i>veno-occlusive disease</i> , VOD) Zakrzepica żył wątrobowych (zespół Budda-Chiariego) (potencjalnie prowadzącym do śmierci)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Rzadko</u> Zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Niezbyt często</u> Wypadanie włosów, przebarwienia, nadwrażliwość na światło <u>Rzadko</u> Rumień, wysypka plamisto-grudkowa, pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Niezbyt często</u> Objawy grypopodobne <u>Rzadko</u> Podrażnienie w miejscu podania
Badania diagnostyczne	<u>Rzadko</u> Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (np. fosfatazy, AspAT, AlAT), zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego takie jak: brak łaknienia, nudności, wymioty są częste i znacznie nasilone. W rzadkich przypadkach obserwuje się biegunkę.

Zmiany liczby krwinek (niedokrwistość, leukopenia, małopłytkowość) są częste, zależne od dawki i występują z opóźnieniem (wartości minimalne niejednokrotnie pojawiają się dopiero po 3 – 4 tygodniach). W rzadkich przypadkach opisywano pancytopenię i agranulocytozę.

Objawy grypopodobne z uczuciem wyczerpania, dreszczami, gorączką i bólami mięśniowymi obserwowano sporadycznie podczas podawania dakarbazyny lub często w ciągu kilku dni po podaniu. Objawy te mogą powracać w trakcie kolejnej infuzji.

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (np. fosfatazy zasadowej, AspAT, AlAT) i zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) obserwuje się w rzadkich przypadkach. Martwicę wątroby spowodowaną niedrożnością żył wewnątrzwątrobowych (chorobą wenookluzyjną wątroby) obserwowano w rzadkich przypadkach po podaniu dakarbazyny w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Opisany zespół chorobowy występował przeważnie podczas drugiego cyklu leczenia. Do objawów zalicza się gorączkę, eozynofilię, bóle brzucha, powiększenie wątroby, żółtaczkę i wstrząs; pogorszenie stanu chorego następuje szybko, w ciągu kilku godzin lub dni. Ponieważ opisano przypadki śmiertelne, należy zwrócić szczególną uwagę na konieczność częstego monitorowania wielkości wątroby i parametrów czynnościowych oraz liczby krwinek (zwłaszcza granulocytów kwasochłonnych). W pojedynczych przypadkach u chorych z podejrzeniem choroby wenookluzyjnej wątroby, dobre efekty dawało wczesne leczenie dużymi dawkami kortykosteroidów

(na przykład hydrokortyzonu w dawce 300 mg/dobę), w skojarzeniu z lub bez fibrynolitycznych produktów leczniczych takich jak heparyna lub tkankowy aktywator plazminogenu (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Podrażnienie w miejscu podania i niektóre ogólnoustrojowe działania niepożądane uważane są za skutek tworzenia się produktów fotodegradacji produktu leczniczego.

Rzadko mogą występować działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak bóle głowy, zaburzenia widzenia, dezorientacja, ospałość i drgawki. Parestezje i nagle zaczerwienienie skóry twarzy mogą pojawić się wkrótce po wykonaniu iniekcji produktu leczniczego. Rzadko obserwowano skórne reakcje alergiczne w postaci rumienia, wysypki plamisto-grudkowej lub pokrzywki. Wypadanie włosów, przebarwienia i nadwrażliwość skóry na światło były opisywane niezbyt często. Istnieją rzadkie doniesienia o reakcjach anafilaktycznych.

Nieumyślne wstrzyknięcie produktu leczniczego poza żyłę może spowodować miejscowy ból i martwicę.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, PL-02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49-21-301, Faks: + 48 22 49-21-309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Do najważniejszych spodziewanych skutków przedawkowania należy znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego, do aplazji szpiku włącznie. Powikłanie to może wystąpić z opóźnieniem nawet do dwóch tygodni.

Nadir leukocytów i płytek może wystąpić dopiero po 4 tygodniach. W przypadku, gdy przedawkowanie jest podejrzewane, ale niepotwierdzone, istotne jest długotrwałe, staranne monitorowanie parametrów hematologicznych. Nie jest znany żaden środek neutralizujący skutki przedawkowania dakarbazyny, dlatego należy dołożyć starań, aby nie dopuścić do takiego zdarzenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, leki alkilujące, kod ATC: L01AX04.

Mechanizm działania

Dakarbazyna jest cytotoksycznym produktem leczniczym. Działanie przeciwnowotworowe jest wynikiem hamowania wzrostu komórek niezależnie od fazy cyklu komórkowego oraz blokowania syntezy DNA. Wykazano również, że ten produkt leczniczy ma działanie alkilujące, a ponadto może wpływać na szereg innych mechanizmów cytostatycznych.

Uważa się, że dakarbazyna jako taka nie wykazuje działania przeciwnowotworowego. Jednak w wyniku demetylacji mikrosomalnej ulega ona szybkiej przemianie do 5-amino-imidazolo-4-karboksamidu i kationu metylowego, który odpowiada za działanie alkilujące produktu leczniczego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym dakarbazyna ulega szybkiej dystrybucji w tkankach. Wiązanie z białkami osocza wynosi 5%. Kinetyka w osoczu jest dwufazowa, przy czym okres półtrwania w fazie początkowej (faza dystrybucji) wynosi zaledwie 20 minut, a okres półtrwania w fazie końcowej wynosi 0,5 – 3,5 godzin.

Metabolizm

Dakarbazyna jest nieaktywna; w wyniku przemian metabolicznych w wątrobie, przebiegających z udziałem enzymów układu cytochromu P450, powstają N-demetylowane reaktywne formy HMMTIC i MTIC. Katalizowane są one przez CYP1A1, CYP1A2 i CYP2E1. MTIC ulega dalszym przemianom metabolicznym do 5-aminoimidazolo-4-karboksamidu (AIC).

Eliminacja

Dakarbazyna jest metabolizowana głównie w wątrobie, zarówno przez hydroksylację, jak i demetylację. Około 20 – 50% produktu leczniczego wydalane jest w postaci niezmienionej w procesie wydzielenia w kanalikach nerkowych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Z uwagi na swoje właściwości farmakodynamiczne, dakarbazyna wykazuje działanie mutagenne, rakotwórcze i teratogenne, wykrywane w badaniach doświadczalnych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy bezwodny i mannitol.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwór dakarbazyny wykazuje niezgodność chemiczną z heparyną, hydrokortyzonem, L-cysteiną i wodorowęglanem sodu.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności roztworu produktu leczniczego Detimedac 100 mg i Detimedac 200 mg po rekonstytucji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu po rekonstytucji rozpuszczonego w wodzie do wstrzykiwań przez 48 godzin w temperaturze 2-8°C, gdy roztwór chroniony jest przed światłem w szklanej fiolce.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy wykorzystać bezpośrednio po przygotowaniu. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik produktu leczniczego, a czas przechowywania zwykle nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 do 8 °C, chyba że przygotowano go w kontrolowanych i walidowanych warunkach aseptycznych.

Okres ważności roztworu produktu leczniczego Detimedac 100 mg i Detimedac 200 mg po rekonstytucji i dalszym rozcieńczeniu

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu po rekonstytucji i dalszym rozcieńczeniu przez 2 godziny, gdy przechowywany jest w temperaturze 25°C w pojemnikach z polietylenu oraz przez 24 godziny, gdy chroniony jest przed światłem i przechowywany w temperaturze 2-8°C w

pojemnikach z polietylenu oraz w szklanych butelkach oraz gdy do rekonstytucji użyto wody do wstrzykiwań, a do dalszego rozcieńczenia 5% roztworu glukozy lub 0,9% roztworu chlorku sodu. Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy wykorzystać bezpośrednio po rekonstytucji i dalszym rozcieńczeniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać powyżej 25 °C. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Roztwory po rekonstytucji należy również chronić przed światłem. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z oranżowego szkła typu I z korkiem z gumy butylowej i aluminiowym wieczkiem typu „flip off”.

10 fiolek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności dotyczące przygotowania do stosowania i podawania dakarbazyny
Podczas przygotowania do stosowania i podawania dakarbazyny należy postępować zgodnie ze standardowymi procedurami przewidzianymi dla leków cytotoksycznych o działaniu mutagennym, rakotwórczym i teratogennym.

Zalecenia dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Dakarbazyna jest przeciwnowotworowym produktem leczniczym. Przed rozpoczęciem stosowania należy zapoznać się z lokalnymi zaleceniami dotyczącymi metod postępowania z cytotoksycznymi produktami leczniczymi.

Pojemniki zawierające dakarbazynę mogą być otwierane wyłącznie przez osoby przeszkolone; podobnie jak w przypadku innych cytotoksycznych produktów leczniczych, należy unikać narażenia personelu na kontakt z produktem leczniczym. Należy unikać narażenia na cytotoksyczne produkty lecznicze w czasie ciąży. Roztwór do podawania należy przygotowywać w wyznaczonym do tego miejscu; odpowiednie czynności należy przeprowadzać nad zmywalną tacą lub jednorazowym, wchłaniającym papierem pokrytym folią zabezpieczającą przed przesiąkaniem.

Należy używać odpowiednich okularów ochronnych, rękawiczek jednorazowych, masek ochronnych na twarz i fartuchów jednorazowych.

Strzykawki i zestawy infuzyjne należy montować ostrożnie w celu uniknięcia nieszczelności (zalecane jest stosowanie końcówek typu „luer lock”).

Po zakończeniu pracy należy starannie oczyścić każdą powierzchnię, która mogła ulec skażeniu, oraz umyć ręce i twarz.

W przypadku wydostania się produktu leczniczego na zewnątrz, personel powinien założyć rękawiczki jednorazowe, maski ochronne na twarz, okulary ochronne i fartuchy jednorazowe oraz usunąć wylaną substancję za pomocą wchłaniającego materiału dostępnego w tym celu na miejscu. Powierzchnię roboczą należy następnie oczyścić, a skażony materiał umieścić w specjalnym worku lub pojemniku na odpady cytotoksyczne lub szczelnie zabezpieczyć w celu spalenia.

Przygotowanie do podania dożylnego

Roztwory dakarbazyny przygotowuje się bezpośrednio przed użyciem.

Dakarbazyne jest wrażliwa na światło. Podczas podawania zestaw infuzyjny (pojemnik i rurki) należy chronić przed dostępem światła dziennego, np. poprzez użycie światłoodpornych zestawów PVC. Zwykle zestawy infuzyjne należy owinąć folią zabezpieczającą przed dostępem promieniowania UV.

a) Przygotowanie roztworu produktu leczniczego Detimedac 100 mg:

W warunkach aseptycznych do fiolki należy dodać 10 ml wody do wstrzykiwań i wstrząsać aż do uzyskania roztworu. Świeżo przygotowany roztwór zawierający 10 mg/ml dakarbazyny (gęstość roztworu: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$) podawany jest w powolnym wstrzyknięciu.

W celu przygotowania roztworu produktu leczniczego Detimedac 100 mg do infuzji dożylniej, świeżo sporządzony roztwór rozcieńcza się dodatkowo przez dodanie 200 – 300 ml roztworu do infuzji 0,9% chlorku sodu lub 5% glukozy. Tak przygotowany roztwór podaje się w krótkotrwałej infuzji dożylniej przez okres 15 – 30 minut.

b) Przygotowanie roztworu produktu leczniczego Detimedac 200 mg

W warunkach aseptycznych do fiolki należy dodać 20 ml wody do wstrzykiwań i wstrząsać aż do uzyskania roztworu. Świeżo przygotowany roztwór zawierający 10 mg/ml dakarbazyny (gęstość roztworu: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$) podawany jest w powolnym wstrzyknięciu.

W celu przygotowania roztworu produktu leczniczego Detimedac 200 mg do infuzji dożylniej, świeżo sporządzony roztwór rozcieńcza się dodatkowo przez dodanie 200 – 300 ml roztworu do infuzji 0,9% chlorku sodu lub 5% glukozy. Tak przygotowany roztwór podaje się w krótkotrwałej infuzji dożylniej przez okres 15 – 30 minut.

Produkt leczniczy Detimedac 100 mg przeznaczony jest do jednorazowego użycia.

Produkt leczniczy Detimedac 200 mg przeznaczony jest do jednorazowego użycia.

Rozcieńczony roztwór do infuzji należy obejrzeć; tylko klarowne roztwory, praktycznie bez wytrąconych cząstek, nadają się do użytku. Nie należy używać roztworów zawierających widoczne cząstki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Detimedac 100 mg: 20781

Detimedac 200 mg: 20782

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 listopad 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17 stycznia 2018

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2023-08