

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DAKARBAZ 200mg IV/IA infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Dakarbazin 200 mg

Yardımcı maddeler:

Mannitol 100 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

Her bir çözücü ampul 20 ml enjeksiyonluk su içerir.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk liyofilize toz.

Beyaz ya da açık sarı kütle, sulandırıldıktan sonra berrak, renksiz, partikül içermeyen çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Malign melanomun tedavisinde monoterapi olarak kullanılır.

DAKARBAZ başka ilaçlarla kombinasyon halinde,

- Hodgkin hastalığının,
- Non Hodgkin lenfomamın,
- Mezotelyoma ve Kaposi sarkomu dışında kalan erişkin yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

Doz şeması ilacın tek başına veya kombinasyon halinde verilmesine göre değişir.

- Monoterapi: 4–5 gün süreyle 150–250 mg/m²/gün kürler halinde, bir sonraki kür bir önceki kürün bitiminden 21 gün sonra başlayacak şekilde verilir.

- Kombinasyon tedavisi: Genellikle 4–5 gün süreyle 100 -250 mg/m²/gün kürler halinde, bir sonraki kür bir önceki kürün bitiminden 21 gün sonra başlayacak şekilde verilir.

Uygulama şekli:

DAKARBAZ intravenöz infüzyon yoluyla veya bazı lokalize tümörler için intraarteriyel infüzyon yoluyla kullanılmalıdır.

Hastalar infüzyon sırasında mümkün olduğunca ışıktan uzak tutulmalıdır.

Sulandırılmış çözeltinin görünüşü: Partikül içermeyen berrak çözelti max. 5 dakika içinde oluşur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve/veya karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektiğinden dikkatli olunmalıdır. Ekstravaze olmaması için özen gösterilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Yeterli veri elde edilinceye kadar, dakarbazinin pediatrik hastalarda kullanımı için özel kullanım önerisi verilememektedir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda yeterli deneyim olmadığından, yaşlı hastalar için özel kullanım önerisi verilememektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Dakarbazin aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Dakarbazine veya ilacın bileşenlerine karşı aşırı duyarlık öyküsü olanlarda,
- Şiddetli karaciğer veya böbrek bozukluğu olan hastalarda,
- Hamile ve emziren kadınlarda (Bkz. Bölüm 4.6.),
- Sarıhumma aşısıyla, profilaktik olarak kullanılan fenitoinle ve canlı atenüe aşılarda birlikte (Bkz. Bölüm 4.5.),
- Lökopenisi ve/veya trombositopenisi olan hastalarda.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Dakarbazinin en yaygın toksik etkisi hemopoetik depresyondur ve öncelikle akyuvarları ve trombositleri etkiler; bununla beraber bazen hafif anemi de ortaya çıkabilir. Lökopeni ve trombositopeni, ölüme neden olacak kadar ağır seyredebilir.

Kemik iliği baskılanması olasılığına karşı, akyuvar, alyuvar ve trombosit düzeylerinin dikkatli bir şekilde takip edilmesi gereklidir. Hemopoetik toksisite, tedavinin geçici olarak kesilmesini veya tamamen durdurulmasını gerektirebilir.

Orta derecede immunosüpresif etki gösterir.

Hepatik ven trombozu ve hepatoselüler nekrozun eşlik ettiği ve ölüme sonuçlanabilen karaciğer toksisitesi bildirilmiştir. Bu tip reaksiyonların insidansı düşüktür. Bu toksisite daha çok dakarbazin diğer antineoplastik ajanlarla birlikte uygulandığında gözlenmiştir. Bununla beraber, dakarbazin monoterapisi uygulanan hastalarda da bildirilmiştir. Bu nedenle karaciğer büyüklüğü, karaciğer fonksiyonları ve kan sayımları (özellikle eozinofiller) sık aralıklarla izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.8.).

Hepatobiliyer bozukluklar, diğer alkilleyici ajanlara kıyasla daha geç ortaya çıkabilir (yaklaşık 21 gün). Karaciğer fonksiyon testlerinin (transaminazlar) takibi tavsiye edilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğuna ilişkin semptomlar gözlenirse tedavi hemen kesilmelidir.

Dakarbazinin, sitotoksik tedavi uygulamasında uzmanlaşmış hekimlerin gözetiminde uygulanması önerilir. Kan takibi için gerekli laboratuvar koşulları mevcut olmalıdır.

İlaç ağır ve ölümlü sonuçlanabilen hematolojik veya hepatik toksisiteye ve ağır gastrointestinal reaksiyonlara neden olabilir; bu nedenle ilacın, hastaların tedavi sırasında ve sonrasında, özellikle hemopoetik toksisite açısından sık aralıklarla takip edilebileceği hastane şartlarında uygulanması önerilir.

Tedavi sırasında, uygun tedavi gerektiren anafilaksi gelişebilir.

Erkeklerin tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonra 6 ay süreyle doğum kontrolüne yönelik tedbir almaları gerekir.

Önlemler:

Kemoterapi sırasında hepatotoksik ilaçlar ve alkol kullanılmamalıdır.

Antiemetik ilaç kullanımı gastrointestinal etkilerin şiddetini azaltabilir.

Böbrek ve karaciğer fonksiyonu bozukluğu için Bkz. Bölüm 4.2.

Ekstravazasyon olması halinde, doku hasarı ve şiddetli ağrı ortaya çıkabilir.

Dakarbazinin rekonstitüsyonu veya uygulanması sırasında deri ve gözlerle temas etmesini önlemek için gerekli temizlik gösterilmelidir.

DAKARBAZ mannitol içermektedir. Hafif derecede laksatif etkisi olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bütün sitotoksiklerle görülebilen ilaç etkileşimleri

Dakarbazin sitokrom P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1) ile metabolize olur. Aynı hepatik enzimlerle metabolize olan ilaçlarla birlikte kullanılacağı zaman dikkatli olunmalıdır.

Tümöral hastalıklarda ortaya çıkan trombotik risk artışı nedeniyle, antikoagülan tedavi uygulaması yaygındır. Hastalıklar sırasında koagülabilitenin kişiden kişiye büyük farklılık göstermesi ve oral antikoagülanlarla kanser kemoterapisi arasında etkileşim olması olasılığı nedeniyle, hastaya oral antikoagülan tedavisi uygulanmasına karar verilirse, INR takibinin sıklığı artırılmalıdır.

Aşağıdaki ilaçlarla kombine kullanım kontrendikedir:

- Fenitoin (profilaktik kullanımda – konvülzan etki): Sitotoksik ilacın fenitoinin sindirim sisteminden emilimini azaltması nedeniyle konvülsiyonlarda şiddetlenme riski.

- Sarı humma aşısı: Aşıya bağlı ölümcül sistemik hastalık riski.

- Atenüe canlı aşılarda: Ölümcül olabilen sistemik hastalık riski vardır. Bu risk, altta yatan hastalıkları nedeniyle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda daha da artmıştır.

Eğer varsa inaktif aşı kullanınız (çocuk felci).

Şu kombinasyonlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır:

- Metoksipsoralen: Fotosensitizasyon nedeniyle, dakarbazin metoksipsoralenin etkilerini artırabilir.
- Fenitoin: Sitotoksik ilacın fenitoinin sindirim sisteminden emilimini azaltması nedeniyle konvülsiyonlarda şiddetlenme riski. Geçici olarak antikonvülzan olarak benzodiyazepin kullanınız.

Dikkat edilmesi gereken kombinasyonlar:

- Siklosporin (ve ekstrapolasyonla takrolimus): Bağışıklığın aşırı baskılanmasıyla lenfoproliferasyon riski.

Dakarbazine (yüksek dozda) özgü dikkatli kullanım gerektiren etkileşimler:

- Fotemustin: Akut akciğer toksisitesine (erişkinin sıkıntılı solunum sendromu) neden olabilir. Fotemustin ve dakarbazin birlikte kullanılmamalıdır. Dakarbazin, fotemustin verildikten bir hafta sonra uygulanmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DAKARBAZ gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3.).

Erkeklerin tedavi sırasında ve tedavinin kesilmesinden sonra 6 ay süreyle doğum kontrolüne yönelik tedbir almaları gerekir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkin bir doğum kontrolü yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebelikte dakarbazin kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Laktasyonda dakarbazin kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İntraperitoneal yolla sırasıyla 30 mg/kg/gün ve 10 mg/kg/gün dakarbazin dozu uygulanan dişi rat ve tavşanlarda embriyotoksosite ve teratojenite etkileri bulunmuştur. Deney hayvanlarına kıyasla kadınlarda rezorbsiyon oranı daha fazladır. İskeletlerde fatal malfarmosyonlar meydana gelmiştir.

Dakarbazin, ne korpus luteumu ve dişilerdeki implantasyon bölgesi sayısını ne de dişi ve erkek ratlarda cinsel davranışları etkilemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Dakarbazin, bulantı ve kusma veya sinir sistemini etkileyen advers reaksiyonların görülmesi halinde araç ve makine kullanımını etkileyebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki sıklığa ilişkin bilgiler şöyle tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Anemi, lökopeni, trombositopeni (lökopeninin klinik belirtileri ateş, enfeksiyonlar ve sepsis olabilir).

Kemik iliği baskılanması: Hafif ila orta dereceli miyelosüpresyon sıklığı ve doz bağımlı olarak ortaya çıkan, dozu sınırlayıcı toksisitedir. Hematolojik yan etkilerin başlangıç günü yaklaşık 7 gün olup, 21–25. günler pik yapar ve 21–28 günde düzelir.

Eozinofili

Yaygın olmayan: Dakarbazin tedavisinin diğer sitotoksik ilaçlarla, özellikle nitrozürelerle birlikte uygulanması durumunda, diğer alkilleyici ajanlarda olduğu gibi akut lösemi yönünde ilerleme gösterebilen miyelodisplastik sendrom bildirilmiştir.

Seyrek: Pansitopeni, agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Sıcak basması, alerjik reaksiyonlar

Seyrek: Anafilaksi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Anoreksi

Psikiyatrik hastalıklar:

Seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Seyrek: Baş ağrısı, letarji, konvülsiyonlar, fasiyal parestezi

Dakarbazinin yüksek dozlarında nöbetlerle birlikte merkezi sinir sistemi toksisitesi ve demans meydana gelebilir.

Göz hastalıkları:

Yaygın olmayan: Enjeksiyondan sonra 3 gün boyunca fotosensitivite reaksiyonları

Seyrek: Görme bulanıklığı

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon

Vasküler hastalıklar:

Seyrek: Yüzde kızarıklık

Solunum sistemi hastalıkları:

Yaygın: Sinüs konjesyonu

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Madeni tat, bulantı ve kusma.

Bulantı ve kusma sıklığı ve şiddeti doza bağlıdır.

<500 mg dozlarda orta - yüksek sıklıkta (%60- 90) ve \geq 500 mg dozlarda ise yüksek sıklıkta (> %90) bulantı-kusma gözlenebilir. Bulantı, kusma: Hastaların hemen hemen %90'ında, enjeksiyondan 1-3 saat sonra başlar ve 12 saat kadar devam edebilir, yan etkilerin şiddeti infüzyonu takip eden günlerde giderek azalır. (Nadiren tedavi edilemeyen bulantı ve kusma tedavinin kesilmesini gerektirebilir.)
Seyrek: Diyare

Hepatobilyer hastalıklar (Bkz. Bölüm 4.4.):

Seyrek: Hepatik nekroz

Sıklık bilinmiyor:

Serum transaminazlarının (AST, ALT), alkalın fosfataz ve laktat dehidrojenazın (LDH) seviyelerinde artış. Genellikle bu artışlar 2 hafta içinde normal değerlere ulaşır.

Akut karaciğer yetmezliği de dahil şiddeti farklı derecelerdeki hepatoselüler hasar.

Ölümlle sonuçlanabilen venöz tıkanıklık ya da Budd-Chiari's sendromu

Bazı vakalarda karaciğer hasarı hipereosinofiliye bağlı olarak gelişir.

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hiperpigmentasyon, fotosensitivite

Çok yaygın: Alopesi, raş

Çok seyrek: Eritem, ürtiker, makülopapüler egzantem, kaşıntı

Böbrek ve idrar hastalıkları:

Yaygın olmayan: Diğer alkilleyici ajanlarla birlikte kullanıldığında (yaklaşık 21 gün) renal toksisite meydana gelebilir.

Seyrek: Kan kreatininde ve kan üresinde artışla birlikte böbrek fonksiyon bozukluğu.

Üreme sistemi hastalıkları:

Yaygın olmayan: Amenore, azospremi

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Grip benzeri etkiler: Ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji ve sinüs konjesyonu uygulamadan sonra birkaç gün boyunca devam edebilir. Bu durum hastaların hemen hemen %2'sinde rapor edilmiştir. Bu sendrom genellikle yüksek dozların ardından, dakarbazinle tedaviden yaklaşık yedi gün sonra ortaya çıkar, 7-21 gün sürer ve takip eden tedavilerde tekrarlayabilir. Venöz iritasyonun ve bazı sistemik advers etkilerin, fotodegradasyon ürünlerinin oluşumuna bağlı olduğu düşünülmektedir.

Seyrek: İntravenöz infüzyon sırasında ektravazasyon meydana gelirse: İnfüzyon bölgesinde ağrı ve yanma, doku hasarı riski.

4.8. Doz aşımı ve tedavisi

Dakarbazin doz aşımının yan etkileri güçlendirmesi beklenmektedir. Semptomatik tedavi, her gün yapılacak kan sayımı sonuçlarına göre yapılmalıdır.

Doz aşımının ilk beklenen komplikasyonları ağır kemik iliği depresyonu ve ortaya çıkması iki haftayı bulabilen kemik iliği aplazisidir.

Lökosit ve trombosit düzeylerinin düşmesi için geçen süre 4 haftayı bulabilir. Doz aşımından yalnızca şüphe edilse bile, uzun süreli dikkatli takip esastır ve destekleyici önlemler (kemik iliği baskılanmasına yönelik uygun transfüzyonlar gibi) almak gerekebilir. Dakarbazin doz aşımının bilinen bir antidotu yoktur. Bu nedenle bu ilaçla doz aşımından kaçınmak için özel dikkat gösterilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer alkilleyici ajanlar
ATC kodu: L01AX04

Dakarbazin, pürin bazlarının sentezinde öncü molekül olan 5-aminoimidazol-4-karbokzamid yapısında bir sitostatik antineoplastik ilaçtır.

İkili bir etki mekanizması vardır: Antimetabolit ilaçlar gibi DNA sentezini inhibe eder ve alkilleyici ajanlar gibi daha önceden sentezlenmiş DNA'lar ile reaksiyona girer.

Malin melanom tedavisinde monoterapi ajanı olarak DAKARBAZ kullanıldığında % 22-25 oranında remisyon oranı görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

DAKARBAZ intravenöz uygulanır.

Dağılım:

Dakarbazinin intravenöz bolus uygulamasından sonra, plazmada maksimum seviyesi 4 mcg/ml 'dir ve konsantrasyonu hızla düşer. Dağılım yarı ömrü 3 dakika, eliminasyon yarı ömrü ise 40 dakikadır.

Dağılım hacmi 0.632 L/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Dakarbazinin kendisi inaktiftir. Karaciğer mikrozomlarında N-demetilasyon ile bir metilkarbonyum iyonu olan diazometan ki bu bir alkilleyici ajandır ve ana metaboliti olan AIC (5-amino imidazol - 4 - karboksamid) oluşur.

Eliminasyon:

AIC metaboliti plazmada bolus enjeksiyondan hemen sonra tespit edilebilir. En yüksek seviyesi olan 5 mcg/ml'ye 15 dakikada ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 75 dakikadır ve renal klirensi yaklaşık 4 ml/kg/dakika'dır. Uygulamadan 6 saat sonra, verilen dozun %50'si dakarbazin olarak, % 14'ü ise metabolitler halinde idrarda tespit edilir. Total klirensi 15.4 ml/kg/dakika ve renal klirensi 7 ml/kg/dakikadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Eğri altında kalan alanlar uygulama şemasından bağımsız olarak aynıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genotoksisite: *In vitro* testlerde dakarbazin mutajenite göstermiştir ve farelerde kromozomal zarara sebep olmuştur.

Karsinojenite: Uzun süreli dakarbazin uygulanan kemirgen hayvanlarda (meme kanseri, lenfoma, böbrek, kardiyak, timus ve dalak tümörü görülen ratlar ve lenfoma, pulmoner ve dalak tümörü görülen fareler) karsinojenik potansiyel meydana gelmiştir.

Üreme toksisitesi: İntraperitoneal yolla sırasıyla 30 mg/kg/gün ve 10 mg/kg/gün dakarbazin dozu uygulanan dişi rat ve tavşanlarda embriyotoksisite ve teratojenite etkileri bulunmuştur. Deney hayvanlarına kıyasla kadınlarda rezorbsiyon oranı daha fazladır. İskeletlerde fatal malfarmosyonlar meydana gelmiştir.

Dakarbazin, ne korpus luteumu ve dişilerdeki implantasyon bölgesi sayısını ne de dişi ve erkek ratlarda cinsel davranışları etkilemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit monohidrat
Mannitol

6.2. Geçimsizlikler

Dakarbazin hidrokortizon sodyum suksinat ile geçimsizdir. Yüksek konsantrasyonda (25 mg/ml) dakarbazinin heparin ile geçimsiz olduğu bildirilmiştir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklanır.

Solüsyon uygulamadan hemen önce hazırlanmalı ve 25°C'de saklanıyorsa 8 saat, 4°C'de saklanıyorsa 24 saat içinde kullanılmalıdır.

İnfüzyon sırasında şişeyi ısı ve ışıktan koruyun.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her kutuda, 200 mg dakarbazin içeren 10 flakon ve 10 çözücü ampul içerir.

-Gri teflon tıpa üzerinde Al. flip-off kapak ile kapatılmış renksiz 30 ml'lik Tip I cam flakon.

-20 ml'lik renksiz Tip I cam otopul ampul.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Ürünlerin Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Bağlarbaşı, Gazi Cad. No : 40

Üsküdar / İSTANBUL

Tel. : 0216 492 57 08 Faks : 0216 334 78 88

8. RUHSAT NUMARASI

252/51

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.07.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-