



ONCOCARBIL® 100/200

DACARBAZINA 100 y 200 mg

POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE PARA USO ENDOVENOSO
 Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

COMPOSICION

ONCOCARBIL® 100 Cada frasco ampolla contiene:
 Dacarbazina 100 mg
 Ácido Cítrico 100 mg
 Manitol 50 mg

ONCOCARBIL® 200 Cada frasco ampolla contiene:
 Dacarbazina 200 mg
 Ácido Cítrico 200 mg
 Manitol 100 mg

CODIGO ATC: L01AX04

ACCION TERAPEUTICA: Antineoplásico.

INDICACIONES:

La dacarbazina está indicada en las siguientes patologías oncológicas:

- Tratamiento del melanoma maligno metastásico.
- Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, como tratamiento de segunda línea cuando se lo utiliza en combinación con otros agentes efectivos.
- Tratamiento de sarcomas de tejidos blandos, metastásicos.

Nota: Las indicaciones aceptadas de los antineoplásicos se encuentran en constante revisión. Los estudios en curso frecuentemente revelan nuevas indicaciones, pautas de dosificación y regímenes que a menudo utilizan asociaciones de fármacos que son más útiles contra un tumor dado que la terapia existente. Para las indicaciones específicas y actuales, consultar la literatura.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS:

Mecanismo de Acción: Se cree que su acción principal es la alquilación. La dacarbazina no es específica de ninguna fase del ciclo de división celular. La Dacarbazina puede inhibir la síntesis de ADN y ARN mediante formación de iones carbonio.

Distribución: Atraviesa la barrera hematoencefálica sólo en cantidad limitada.

Unión de Proteínas: Muy baja.

Metabolismo: Hepático.

Vida Media:

Normal: Fase α : 19 minutos.

Fase β : 5 horas.

Disfunción renal o hepática: Fase α : 55 minutos.

Fase β : 7,2 horas.

Eliminación: Renal, del 30 al 45% de la dosis inyectada en 6 horas, la mitad de ella inalterada.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Dosis usual para adultos:

Melanoma maligno:

Intravenoso, de 2 a 4,5 mg/kg, de peso corporal al día durante 10 días, en combinación con otros agentes, puede repetirse cada 28 días.

Intravenoso, hasta 250 mg/m² de superficie corporal por día durante 5 días, en combinación con otros agentes, puede repetirse cada 21 días.

Linfoma de Hodgkin: Intravenoso, 150 mg/m² de superficie corporal por día durante 5 días, en combinación con otros agentes; puede repetirse cada 28 días.

Intravenoso, 375 mg/m² de superficie corporal el día 1 en combinación con otros agentes, repetir cada 15 días.

Sarcomas de tejidos blandos: Intravenoso (infusión continua), 250 mg/m² de superficie corporal por día durante 4 días, en combinación con otros agentes, cada 21 días.

Nota: Dacarbazina puede ser efectiva tanto a bajas dosis como a dosis elevadas. Dacarbazina se ha administrado también en una simple dosis diaria de 850 mg/m² de superficie corporal cada 21 a 42 días, sin aumento aparente de la toxicidad hematológica, aunque pueden aparecer náuseas y vómitos extremos.

Dosis Pediátrica Usual: No se ha establecido la dosificación.

CONTRAINDICACIONES: Esta medicación no debe usarse cuando existan los siguientes problemas médicos (se indican las razones en los casos convenientes).

* Varicela existente o reciente (incluyendo la exposición reciente).

* Herpes zoster (riesgo de enfermedad generalizada grave).

La relación riesgo/beneficio debe evaluarse en las

siguientes situaciones clínicas (Se indican las razones en los casos convenientes).

* Depresión de la médula ósea.

* Disfunción hepática.

* Infección.

* Disfunción renal.

* También se debe tomar precaución en pacientes que han sido sometidos a tratamiento previo con fármacos citotóxicos o radioterapia.

* Hipersensibilidad a dacarbazina.

PRECAUCIONES

Carcinogenicidad/Mutagenicidad: Los procesos malignos secundarios son posibles gracias a los efectos retardados de muchos antineoplásicos, aunque no está claro si el efecto está relacionado con su acción mutagénica o con la inmunosupresora. Tampoco se conoce el efecto de la dosis y la duración del tratamiento, aunque el riesgo parece aumentar con el uso a largo plazo. Aunque la información es escasa, los datos disponibles parecen indicar que el riesgo de carcinogénesis es mayor con los agentes alquilantes. La Dacarbazina es un potente carcinógeno en animales y como es un agente alquilante, también es probable que sea carcinógeno en humanos.

Fertilidad: En pacientes sometidos a terapia antineoplásica, especialmente con agentes alquilantes, se puede producir supresión gonadal que da lugar a amenorrea o azoospermia. En general, estos efectos parecen estar relacionados con la dosis y la duración de la terapia y pueden ser irreversibles. La predicción del grado de disfunción testicular u ovárica se complica debido al uso frecuente de asociaciones de varios antineoplásicos, lo que dificulta la valoración de los efectos de cada fármaco por separado.

Embarazo: No se han hecho estudios adecuados y bien controlados en humanos. Sin embargo, los estudios en ratas han mostrado que la dacarbazina es teratogénica a dosis 20 veces superiores a la dosis diaria humana administrada en el día 12 de gestación. La administración en ratas machos de dosis 10 veces superiores a la dosis diaria humana, 2 veces por semana durante 9 semanas, origina un aumento en la incidencia de resorciones fetales en ratas hembras apareadas con ellos. La dacarbazina produce anomalías del esqueleto fetal en conejos a los que se les administra 7 veces la dosis diaria humana entre los días 6 y 15 de gestación.

Primer Trimestre: Generalmente se recomienda evitar, si es posible, el uso de antineoplásicos durante el primer trimestre, especialmente la quimioterapia combinada. Aunque la información es escasa, debido a los relativamente pocos ejemplos de administración de antineoplásicos durante el embarazo, se debe tener en cuenta la relación riesgo-beneficio debido al potencial mutagénico, teratogénico y carcinogénico de estos medicamentos.

Otros riesgos para el feto incluyen las reacciones adversas observadas en adultos. Lactancia: Aunque se dispone de muy poca información referente a la excreción de antineoplásicos en la leche materna, no se recomienda la lactancia mientras se está administrando dacarbazina, debido a los riesgos para el lactante (efectos adversos, mutagenicidad, carcinogenicidad). No se sabe si la Dacarbazina se excreta en la leche materna.

Pediatría: No se han realizado estudios adecuados y bien controlados.

Geriatría: No se dispone de información.

Odontología: Los efectos depresores de la médula ósea de la dacarbazina pueden dar lugar a mayor incidencia de infección microbiana, retraso en la cicatrización y hemorragia gingival. El trabajo odontológico debe terminar, si es posible, antes de iniciar la terapia o posponerse hasta que los recuentos sanguíneos hayan recuperado los valores normales. Se debe instruir a los pacientes en una correcta higiene oral durante el tratamiento, incluyendo precaución en el empleo

de cepillos, hilo de seda y paños dentales. La dacarbazina también puede producir raramente estomatitis asociada a considerable malestar.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS Y/O PROBLEMAS MEDICOS: Las siguientes interacciones con medicamentos y problemas médicos asociados se han seleccionado en función de su posible importancia clínica. Se indican entre paréntesis los posibles mecanismos en los casos pertinentes:

Nota: Las asociaciones que contengan cualquiera de los siguientes medicamentos, dependiendo de la cantidad presente, pueden interactuar con esta medicación.

*Alopurinol: (La inhibición de la xantina oxidasa inducida por dacarbazina puede producir efectos hipouricémicos aditivos cuando se emplea simultáneamente con Alopurinol).

*Medicamentos que producen discrasia sanguínea.

*Depresores de la médula ósea, (otros).

*Radioterapia: El uso simultáneo puede aumentar los efectos depresores de la médula ósea de estos medicamentos y de la radioterapia; puede ser necesario disminuir la dosificación.

*Inductores de enzimas hepáticas: Pueden potenciar el metabolismo de la dacarbazina por inducción de las enzimas microsomales hepáticas; puede ser necesario ajustar la dosificación.

*Vacunas con virus vivos: Puesto que los mecanismos de defensa normales están suprimidos, el uso simultáneo con vacunas a virus vivos puede potenciar la replicación de los virus de la vacuna, disminuir la respuesta humoral del paciente a la vacuna; la inmunización de estos pacientes solo se debe abordar con sumo cuidado después de una revisión cuidadosa del estado hematológico del paciente y solo con el consentimiento del médico que supervisa el tratamiento con dacarbazina. El intervalo de tiempo durante la interrupción de los medicamentos que producen inmunosupresión y la recuperación de la capacidad de respuesta a la vacuna depende de la intensidad y del tipo de medicación inmunosupresora utilizada, de la enfermedad subyacente y de otros factores; se estima que varía entre 3 meses a 1 año.

Los pacientes con leucemia en fase de remisión no deben recibir vacunas con virus vivos hasta al menos 3 meses después de recibir la última quimioterapia.

Además, la inmunización con vacunas orales de poliovirus se debe posponer en personas en estrecho contacto con el paciente, especialmente los miembros de la familia.

*Vacunas con virus muertos: Debido a que los mecanismos de defensa normales pueden estar suprimidos por la terapia de dacarbazina, la respuesta de los anticuerpos del paciente puede estar disminuida.

El intervalo entre la discontinuidad de la medicación que causa inmunosupresión y la restauración de la capacidad del paciente para responder dependen de la intensidad y el tipo de medicación causante de inmunosupresión usada, enfermedad de base, y otros factores, y se estima una variación de entre 3 meses a un año.

ALTERACIONES DE LOS VALORES DE LABORATORIO:

Con los valores fisiológicos.

Nitrógeno uréico en sangre (BUN).

Concentraciones séricas de alanina aminotransferasa (ALT (SGPT)).

Concentraciones séricas de aspartato aminotransferasa (AST (SGOT)) (Pueden aumentar temporalmente).

MONITOREO DEL PACIENTE:

Es especialmente importante lo siguiente (en algunos pacientes, dependiendo de su estado, pueden estar justificadas otras pruebas):

* Nitrógeno uréico en sangre (BUN).

* Hematocrito.

* Recuento de plaquetas y alanina aminotransferasa sérica (ALT (SGPT)) y Aspartato aminotransferasa sérica (AST (SGOT)).

* Bilirrubina sérica.

* Creatinina sérica.

* Láctico deshidrogenasa sérica (LDH).

* Ácido úrico sérico.

* Recuento total y diferencial de leucocitos (se recomienda realizar las determinaciones antes de iniciar la terapia a intervalos periódicos durante la misma, la frecuencia varía según el estado clínico, el fármaco, la dosis y otros medicamentos utilizados simultáneamente).

**REACCIONES ADVERSAS:**

Nota: Muchos efectos secundarios son inevitables y representan la acción farmacológica del medicamento. Algunos de ellos (por ejemplo, leucopenia y trombocitopenia) se emplean de hecho como indicadores de la eficacia de la medicación y facilitan el ajuste de la dosis individual.

De acuerdo con algunos investigadores, los productos de fotodegradación de la solución de dacarbazina pueden ser los responsables de algunos de los efectos adversos, incluyendo toxicidad local (escorzo y dolor en la vena), náuseas, vómitos y hepatotoxicidad.

Los siguientes efectos secundarios/adversos se han seleccionado en función de su posible importancia clínica (se especifican entre paréntesis las posibles causas cuando resulte conveniente).

Requieren atención médica.*Incidencia más frecuente:**

-Fiebre, escalofríos o dolor de garganta (leucopenia-anemia).

Nota: La caída en el recuento leucocitario comienza habitualmente en 16 a 20 días después de la administración, con el punto más bajo en los 21 a 25 días y recuperándose de 3 a 5 días más tarde.

-Enrojecimiento, hinchazón o dolor en el lugar de la inyección (extravasación y lesión tisular, dolor en la vena que se inyecta).

-Hemorragia o hematomas no habituales (trombocitopenia).

Nota: El punto más bajo se encuentra habitualmente 16 días después de la administración, recuperándose de 3 a 5 días más tarde.

Incidencia rara:

-Anafilaxis: Dificultad al respirar, enrojecimiento de la cara.

-Estomatitis: Llagas en la boca y en los labios.

-Hepatotoxicidad: Incluyendo trombosis de la vena hepática y necrosis hepatocelular. Fiebre, dolor de estómago, ojos y piel amarilla.

*Requieren atención médica solamente si persisten o son molestos.

Incidencia más frecuente: Superior al 90%.

-Pérdida del apetito.

-Náuseas y vómitos.

Nota: Las náuseas y los vómitos pueden persistir durante 1 a 12 horas después de la administración, pero habitualmente disminuyen considerablemente en el plazo de 1 a 2 días después de iniciado el tratamiento.

Incidencia menos frecuente:

-Sensación de inquietud.

-Dolor de articulaciones o músculos (síndrome semejante a la gripe, comienza después de 7 días y puede durar de 1 a 3 semanas, puede producirse con tratamiento repetido).

-Rubor en la cara.

-Entumecimiento de la cara.

*No requieren atención médica.

Incidencia menos frecuente:

-Alopecia.

*Requieren atención médica si aparecen después de abandonar la medicación.

-Depresión de la médula ósea: (Heces negras, sangre en la orina y heces, tos o ronquera, fiebre o escalofríos, dolor en la parte baja de la espalda, micción dolorosa o con dificultad, manchas rojas sobre la piel, hematomas o hemorragias inusuales).

SOBREDOSIS: Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

OBSERVACIONES AL PACIENTE:

Debe considerarse la posibilidad de advertir al paciente de lo siguiente:

Precauciones durante el uso del mismo:

*Es importante la vigilancia estricta del paciente por parte del médico.

*Evitar las inmunizaciones a menos que el médico las apruebe; las personas que convivan en el ámbito del paciente deben evitar las vacunas orales de poliovirus

de, por ejemplo, las escuelas o el lugar de trabajo.

*Evitar la exposición a personas con infecciones bacterianas o virales, especialmente durante los períodos en los que los recuentos sanguíneos son bajos.

*Existe la posibilidad de lesión local que deje cicatriz en los tejidos si se produce infiltración de la solución intravenosa; informar inmediatamente al médico o enfermera en caso de que aparezca enrojecimiento, dolor o hinchazón en el lugar de la inyección.

Efectos Secundarios/Adversos:

Puede causar efectos adversos, tales como náuseas, vómitos y pérdida del apetito, problemas sanguíneos y alopecia, entre otros, es importante hablar con el médico sobre los posibles efectos.

El médico o la enfermera pueden ayudar a tratar los efectos secundarios.

INFORMACION GENERAL SOBRE DOSIFICACION:

Los pacientes sometidos a tratamiento deben estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en quimioterapia anticancerosa.

Se emplean diversos regímenes y pautas de dosificación de Dacarbazina, sola o en asociación con otros fármacos antitumorales. El prescriptor puede consultar la literatura médica y la del fabricante para elegir la dosificación específica.

La dosificación debe ajustarse de forma que satisfaga los requisitos individuales de cada paciente, en función de la respuesta clínica y el grado de depresión de la médula ósea. En pacientes con disfunción renal puede recomendar reducir la dosificación.

La Dacarbazina puede administrarse por inyección intravenosa durante un período de 1 a 2 minutos, o por infusión intravenosa durante un período de 15 a 30 minutos. La administración por infusión intravenosa puede evitar el dolor a lo largo de la vena en que se inyecta.

Debe tenerse cuidado para evitar la extravasación de Dacarbazina, debido al riesgo de dolor y necrosis severos.

Si durante la administración intravenosa se produce extravasación indicada por escorzo o prurito local, debe interrumpirse la inyección inmediatamente y reanudarla, completando la dosis en otra vena.

Si aparece leucopenia marcada (principalmente granulocitopenia) o trombocitopenia se debe suspender la terapia hasta que los recuentos de leucocitos y plaquetas vuelvan a niveles satisfactorios, generalmente en una semana después del punto más bajo.

Se recomienda tomar precauciones especialmente en pacientes que desarrollen trombocitopenia como resultado de la administración de dacarbazina. Estas pueden incluir, cuidado extremo en la realización de pruebas invasivas, inspección regular de los lugares de punción intravenosa de la piel (incluyendo área perirectal) y de las superficies de la membrana mucosa para detectar signos de hemorragias o hematomas, limitar la frecuencia de punciones en venas o de inyecciones intramusculares, analizar la orina, vómitos, heces y secreción para detectar sangre oculta, tomar precauciones en el empleo de cepillos de dientes, escarbadientes e hilos dentales, máquinas de afeitar y cortauñas, evitar el estreñimiento y por último tener precaución para evitar caídas y otras lesiones. Tales pacientes deben evitar la ingesta excesiva de alcohol y la ingestión de cualquier producto que contenga Acido Acetilsalicílico, debido al riesgo de hemorragia gastrointestinal. Puede ser necesario realizar transfusiones de plaquetas.

Se debe observar cuidadosamente a los pacientes en los que se manifieste leucopenia, para detectar signos de infección. Puede ser necesario administrar antibióticos. En los pacientes neutropénicos que desarrollen fiebre, debe iniciarse empíricamente una cobertura con antibióticos de amplio espectro, en espera de los resultados de los cultivos bacterianos y de las pruebas de diagnóstico apropiadas.

*Quimioterapia de combinación:
La Dacarbazina se puede utilizar en combinación con otros fármacos en varios regímenes. En consecuencia, se puede alterar la incidencia y/o severidad de los efectos secundarios y pueden emplearse diferentes dosificaciones, generalmente reducidas; por ejemplo, la Dacarbazina forma parte de las siguientes combinaciones quimioterapéuticas (entre paréntesis aparecen algunas siglas usadas comúnmente).

-Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina (ABVD).

-Ciclofosfamida, Vincristina, Doxorubicina y Dacarbazina (CY-VA-DIC). Para dosificaciones y pautas específicas consultar la literatura.

Preparación de la forma farmacéutica:

ONCOCARBIL 100/200 (Dacarbazina para Inyectables USP) puede prepararse para uso parenteral añadiendo 9,9 mL (vial de 100 mg) ó 19,7 mL (vial de 200 mg) ó 49,5 mL (vial de 500 mg) de agua estéril para inyectable al vial, produciendo una solución incolora o amarillo clara que contiene 10 mg de Dacarbazina por mL. Las soluciones reconstituidas se pueden diluir nuevamente con hasta 250 mL de glucosa al 5% inyectable USP o cloruro sódico inyectable USP al 0,9% para administrar por infusión intravenosa.

Estabilidad:

Las soluciones reconstituidas de dacarbazina son estables 72 horas a 4°C o hasta 8 horas en condiciones ambientales naturales (temperatura y luz).

Las soluciones más diluidas para administración por infusión intravenosa son estables 24 horas a 4°C ó hasta 8 horas en condiciones normales ambientes (temperatura y luz).

Un cambio en el color de la solución a rosa indica descomposición.

Requerimientos de Conservación: Conservar en envases monodosis o multidosis para sólidos estériles, preferiblemente de vidrio Tipo 1, protegido de la luz.

Recomendaciones sobre el manejo y la eliminación de dacarbazina:

Existen datos cada vez más numerosos, de que el personal encargado de la preparación y administración de antineoplásicos por vía parenteral puede correr algún riesgo debido a la mutagenicidad, teratogenicidad y/o carcinogenicidad potenciales de estos fármacos, aunque el riesgo real se desconoce. Se recomienda cuidadosa manipulación tanto en la preparación como en la eliminación de los antineoplásicos.

Las precauciones que se han sugerido incluyen:

*Usar vitrina de seguridad biológica durante la reconstitución y dilución del medicamento para uso parenteral y ponerse guantes y mascarillas desechables.

*Emplear la técnica correcta para evitar la contaminación del medicamento, de la zona de trabajo y del operario durante la transferencia de un envase a otro (incluyendo un entrenamiento adecuado del personal en esta técnica).

*Desechar cuidadosa y correctamente las agujas, jeringas, viales, ampollas y el medicamento no utilizado. Algunos centros sanitarios han desarrollado unas normas detalladas para la manipulación de los antineoplásicos.

Tener mucho cuidado para evitar la inhalación de partículas de **ONCOCARBIL 100/200** (Dacarbazina inyectable) y la exposición de la piel a la misma.

CONSERVACION: Mantener a temperatura ambiente (15°C-30°C). Proteger de la luz.

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema actual, no se lo recomiende a otras personas."

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

Fecha de Última Revisión: Mayo 2010.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 44.918



Absolutamente Confiable

Laboratorio **LKM S.A.**

Artilleros 2438 (C1428AUN), C.A.B.A., Argentina.

www.lkmsa.com

Dir. Téc.: Mario Malaspina, Farmacéutico.

Elab. en: Gral. Villegas 1320/1510,

San Justo, Pcia. de Bs. As., Argentina.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.