

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
DETICENE
(*dacarbazine*)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DETICENE

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο περιέχει 100 mg δακαρβαζίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Κακόηθες μελάνωμα. Νόσος του Hodgkin, σαρκώματα μαλακών ιστών σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τρόπος χορήγησης:

Το Deticene πρέπει να χορηγείται με στάγδην ενδοφλέβια έγχυση ή ενδοαρτηριακά σε περιπτώσεις εντοπισμένων όγκων.

Δοσολογία:

Η δοσολογία ποικίλλει ανάλογα με το εάν το προϊόν χρησιμοποιείται μόνο ή σε συνδυασμό:

- *Μονοθεραπεία:* Κύκλοι 4 ή 5 ημερών με 150-250 mg/m² ημερησίως, με μεσοδιαστήματα διακοπής 21 ημερών μεταξύ 2 κύκλων, υπολογίζοντας από την τελευταία ημέρα της χορήγησης.
- *Συνδυασμένη θεραπεία:* Σε περίπτωση συνδυασμού με άλλα χημειοθεραπευτικά, θα πρέπει να εκτελούνται κύκλοι των 4 ή 5 ημερών με 100-250 mg/m² ημερησίως, με μεσοδιαστήματα διακοπής 21 ημερών μεταξύ 2 κύκλων και αρχίζοντας από την τελευταία ημέρα της συνδυασμένης χημειοθεραπείας.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Ασθενείς με ηπατική/νεφρική ανεπάρκεια:

Σε περίπτωση ελαφράς έως μέτριου βαθμού μείωσης της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας δεν απαιτείται συνήθως μείωση της δόσης. Σε ασθενείς με συνυπάρχουσα ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία η αποβολή της δακαρβαζίνης είναι παρατεταμένη. Τεκμηριωμένες συστάσεις για μείωση της δόσης δεν μπορούν να δοθούν επί του παρόντος.

Ηλικιωμένοι:

Επειδή υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν μπορούν να δοθούν ειδικές οδηγίες για τη χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιά:

Δεν μπορούν να δοθούν συγκεκριμένες συστάσεις για τη χρήση της δακαρβαζίνης στα παιδιά μέχρι να είναι διαθέσιμα περαιτέρω στοιχεία.

4.3 Αντενδείξεις

Η χορήγηση του φαρμάκου αντενδείκνυται κατά την περίοδο της κύησης και του θηλασμού και σε άτομα που έχουν δείξει υπερευαισθησία είτε στη δακαρβαζίνη είτε σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα του προϊόντος.

- Σε ασθενείς με λευκοπενία και/ή θρομβοκυτοπενία
- Σε ασθενείς με σοβαρές ηπατικές ή νεφρικές παθήσεις.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η χορήγηση της δακαρβαζίνης προτείνεται μόνο υπό την επίβλεψη ενός ιατρού εξειδικευμένου στην ογκολογία, ο οποίος διαθέτει τον απαραίτητο εξοπλισμό για τις απαιτούμενες τακτικές εξετάσεις των κλινικών, βιοχημικών και αιματολογικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας.

Η πιο συνήθης τοξική αντίδραση είναι η καταστολή του μυελού των οστών και αφορά συνήθως στα λευκοκύτταρα και αιμοπετάλια και σπανιότερα στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Η λευκοπενία και η θρομβοπενία μπορεί να είναι τόσο σοβαρές, ώστε να οδηγήσουν στο θάνατο.

Η πιθανή καταστολή του μυελού των οστών απαιτεί προσεκτική παρακολούθηση λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων.

Η αιμοποιητική τοξικότητα μπορεί να απαιτήσει παροδική ή οριστική παύση της θεραπείας.

Καταστολή μυελού των οστών, λευκοπενία, θρομβοπενία και αναιμία (βλ. παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Λόγω της προκαλούμενης ανοσοκαταστολής απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε περίπτωση εμβολιασμού με εμβόλια που περιέχουν ζώντες εξασθενημένους ιούς, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ή και μετά από τη διακοπή της, καθώς υπάρχει η πιθανότητα εκδήλωσης της λοίμωξης εναντίον της οποίας πραγματοποιείται το εμβόλιο.

Έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα που συνοδεύεται από θρόμβωση της ηπατικής φλέβας και νέκρωση των ηπατοκυττάρων που έχει οδηγήσει στο θάνατο το 0,01% των ασθενών. Αυτή η τοξικότητα παρατηρείται κυρίως όταν η δακαρβαζίνη χορηγείται μαζί με άλλα αντινεοπλασματικά, έχει όμως αναφερθεί και σε ασθενείς που την ελάμβαναν μόνη της.

Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων (βλ. παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες») μπορεί να παρουσιαστούν αργότερα με άλλους ακυλιωτικούς παράγοντες (περίπου 21 ημέρες). Συνιστάται παρακολούθηση των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας (τρανσαμινάσες).

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης μπορεί να εμφανιστεί αναφυλαξία, η οποία πρέπει να αντιμετωπιστεί κατάλληλα.

Επίσης, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη χορήγηση προκειμένου να αποφεύγεται η εξαγγείωση.

Σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων νεφρικής δυσλειτουργίας απαιτείται η άμεση διακοπή της θεραπείας.

Ηπατοτοξικά φάρμακα και το αλκοόλ πρέπει να αποφεύγονται κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας.

Αντισυλληπτικά μέτρα:

Στους άνδρες πρέπει να συνιστάται η λήψη αντισυλληπτικών μέτρων κατά τη διάρκεια και για 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Χορήγηση της δακαρβαζίνης στα παιδιά:

Η δακαρβαζίνη δε συνιστάται για χρήση στα παιδιά μέχρι να είναι διαθέσιμα περαιτέρω στοιχεία.

Χειρισμός της δακαρβαζίνης:

Ο χειρισμός της δακαρβαζίνης πρέπει να είναι σύμφωνος με τις προβλεπόμενες οδηγίες για κυτταροστατικά φάρμακα με μεταλλαξιογόνες, καρκινογόνες και τερατογόνες ιδιότητες.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεδομένου ότι το Deticene χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι τυχόν αλληλεπιδράσεις που μπορεί να εμφανισθούν.

Φοτεμουστίνη: Έχει αναφερθεί κίνδυνος πνευμονικής τοξικότητας (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας), όταν η χορήγηση δακαρβαζίνης ακολουθείται από χορήγηση φοτεμουστίνης κατά την ίδια ημέρα.

Η δακαρβαζίνη μπορεί να ενισχύσει τις εξαιτίας της φωτοευαισθησίας επιδράσεις του μεθοξυψωραλενίου (methoxypsoralene).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Για τη δακαρβαζίνη έχει τεκμηριωθεί μεταλλαξιογόνος, τερατογόνος και καρκινογόνος δράση στα ζώα. Γι' αυτό, αναμένεται αυξημένος κίνδυνος τερατογένεσης και στον άνθρωπο. Γι' αυτό το λόγο, η δακαρβαζίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία:

Οι γυναίκες σε ηλικία αναπαραγωγής πρέπει να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δακαρβαζίνη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Παρά το ότι δεν επιδρά στο επίπεδο εγρήγορσης, η τυχόν εμφάνιση ζάλης και ναυτίας μπορεί να επιδράσει στην ικανότητα ευχερούς οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη χορήγηση του Deticene μπορεί να εμφανιστούν οι παρακάτω αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Αρχική τοξικότητα:**

Πεπτικές διαταραχές όπως ανορεξία, ναυτία, έμετος (συνήθως 1-3 ώρες μετά τη χορήγηση και διάρκειας 1-12 ωρών), δυσκοιλιότητα, εμφανίζονται στο 90% των ασθενών. Για το λόγο αυτό συνιστάται προληπτική ή θεραπευτική αγωγή με ένα ισχυρό αντιεμετικό. Η ένταση αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών μειώνεται σταδιακά τις επόμενες ημέρες μετά από την έγχυση.

Γενικές διαταραχές τύπου ψευδογριππικού συνδρόμου (κόπωση, κεφαλαλγίες, μυαλγίες, κακουχία, πυρετός) έχουν αναφερθεί σε ποσοστό σχεδόν 2% των ασθενών.

Ανεπιθύμητες επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα όπως κεφαλαλγίες, μειωμένη όραση, σύγχυση, λήθαργος και σπασμοί μπορεί να εμφανιστούν σπάνια.

Σπανιότερα αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως παραισθησία προσώπου, εξάψεις, αλλεργικές αντιδράσεις, ηωσινοφιλία.

Αλλεργικές αντιδράσεις του δέρματος με τη μορφή ερυθήματος, κηλιδοβλατιδωδών εξανθημάτων ή κνίδωσης παρατηρούνται σπάνια. Αλωπεκία, υπερμελάγχρωση του δέρματος μπορεί να εμφανιστούν. Σε σπάνιες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Ακούσια εκτός της φλέβας ένεση αναμένεται να προκαλέσει τοπικό πόνο και νέκρωση.

Στην περίπτωση που παρουσιαστεί εξαγγείωση κατά την ενδοφλέβια έγχυση μπορεί να εκδηλωθεί άλγος στη θέση της ένεσης και κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στον ιστό, η συχνότητα και η ένταση των οποίων μπορεί να ελαττωθεί εάν το διάλυμα του Deticene προστίθεται εντός της φιάλης του ορού και όχι εντός του σωλήνα έγχυσης.

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις από φωτοευαισθησία έως και 3 ημέρες μετά από την ένεση.

- **Καθυστερημένη τοξικότητα:**

Όπως συμβαίνει με άλλους αλκυλιωτικούς παράγοντες, σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται δακαρβαζίνη σε συνδυασμό με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα, ειδικότερα νιτροζουρίες έχει αναφερθεί μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο που μπορεί να εξελιχθεί σε οξεία λευχαιμία.

Τοξική επίδραση στο αίμα: Καταστολή μυελού των οστών, λευκοπενία, θρομβοπενία και αναιμία (βλ. κεφ. 4.4 «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση») εμφανίζονται στο 30% των περιπτώσεων. Ηωσινοφιλία. Η βαρύτητα της μυελοτοξικότητας ποικίλλει σε συνάρτηση με το ύψος της δόσης.

Σε σπάνιες περιπτώσεις έχει εμφανιστεί πανκυτταροπενία και ακοκκιοκυτταραιμία.

Σπανιότερα μπορεί να εμφανιστεί αργότερα νεφρική τοξικότητα με άλλους αλκυλιωτικούς παράγοντες (περίπου 21 ημέρες).

Τοξικότητα του ΚΝΣ με επιληπτικές κρίσεις και άνοια έχει αναφερθεί μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων δακαρβαζίνης.

Μέτριας βαρύτητας αλωπεκία.

Αιματουρία και μέλαινα μπορεί να παρατηρηθούν λόγω καταστολής των αιμοπεταλίων.

Αμηνόρροια, αζωοσπερμία.

Έχουν αναφερθεί διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων (βλ. παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»):

- Αύξηση τρανσαμινασών στον ορό (άγνωστη συχνότητα)
- Έχει αναφερθεί ηπατοκυτταρική βλάβη ποικίλου βαθμού βαρύτητας, περιλαμβανομένης της οξείας ηπατικής βλάβης (άγνωστη συχνότητα). Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ηπατική βλάβη συσχετιζόταν με υπερωσινοφιλία.
- Φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος ή σύνδρομο Budd Chiari (άγνωστη συχνότητα).

Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (π.χ. αλκαλικής φωσφατάσης) παρατηρείται σε σπάνιες περιπτώσεις.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις παρατηρήθηκε νέκρωση του ήπατος εξαιτίας απόφραξης των ενδοηπατικών φλεβών (σύνδρομο φλεβικής απόφραξης του ήπατος) μετά από χορήγηση δακαρβαζίνης σε μονοθεραπεία ή συνδυασμένα θεραπευτικά σχήματα. Κατά κανόνα, το σύνδρομο παρουσιάστηκε κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου της θεραπείας. Στα συμπτώματα συμπεριλαμβάνονταν πυρετός, ηωσινοφιλία, κοιλιακά άλγη, διόγκωση του ήπατος, ίκτερος και shock που επιδεινώθηκαν ραγδαία μέσα σε ώρες ή λίγες μέρες. Επειδή έχει περιγραφεί θανατηφόρα κατάληξη, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη σημασία στην τακτική παρακολούθηση του μεγέθους και της λειτουργίας του ήπατος και των αιματολογικών παραμέτρων (ιδίως των ηωσινόφιλων).

4.9 Υπερδοσολογία

Αν και το Deticene παρουσιάζει μικρή αιματοτοξικότητα, πιθανή υπερδοσολογία θα μπορούσε να δημιουργήσει αλλοιώσεις στις αιματολογικές σειρές και να αυξήσει τις διαταραχές από το πεπτικό.

Από την υπάρχουσα βιβλιογραφία αλλά και από τη μέχρι σήμερα πράξη δεν έχει αποκτηθεί πείρα επί του θέματος της υπερδοσολογίας του Deticene και επομένως συνιστάται η μη υπέρβαση της υποδεικνυόμενης δοσολογίας, η χορήγηση του φαρμάκου

από ειδικούς ιατρούς και η επαγρύπνηση επί της εξελικτικής πορείας των ασθενών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: L01AX04, κωδικός ATC: Αλκυλιωτικοί κυτταροστατικοί παράγοντες

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κυτταροστατικό φάρμακο, ανάλογο συντακτικού τύπου με την 5-αμινο-4-ιμιδαζολο-καρβοξαμίδα, προδρόμου των βάσεων της πουρίνης κατά τη βιοσύνθεσή τους.

Ο μηχανισμός δράσης είναι διττός: αναστέλλει ταυτόχρονα τη σύνθεση του DNA, όπως οι αντιμεταβολίτες και συνδέεται με το DNA που έχει ήδη παραχθεί, όπως οι αλκυλιωτικοί παράγοντες.

Οι κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν με το Deticene απέδειξαν στο σύνολό τους ότι το προϊόν αυτό, όταν χρησιμοποιείται στη θεραπεία του κακοήθους μελανώματος, επιτυγχάνει σταθερά αντικειμενική ύφεση σε ποσοστό 22-25%.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η δακαρβαζίνη είναι ένα προϊόν αδρανές, αποτελεί προφάρμακο, που μετά από τη Ν-απομεθυλίωσή της εντός του ήπατος μεταβολίζεται αφενός σε μία ιοντισμένη ένωση του μεθυλοκαρβονίου, το διαζωμεθάνιο (αλκυλιωτικός παράγοντας) και αφετέρου στο βασικό μεταβολίτη του Deticene, την AIC (5-αμινο-4-ιμιδαζολο-καρβοξαμίδα).

Τα μέγιστα επίπεδα της δακαρβαζίνης στο πλάσμα ανέρχονται περίπου σε 4 mg/ml μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση και η μείωση των συγκεντρώσεών της στο πλάσμα είναι ταχεία: χρόνος ημικατανομής 3 min και χρόνος ημιαποβολής 40 min. Ο όγκος κατανομής ανέρχεται σε 0,632 l/kg.

Η ολική κάθαρση του προϊόντος είναι 15,4 ml/kg/min, ενώ η νεφρική κάθαρση είναι 7 ml/kg/min.

Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη είναι ίδιο, ανεξάρτητα από το σχήμα χορήγησης. Ο μεταβολίτης AIC εμφανίζεται στο πλάσμα ήδη από το τέλος της εφάπαξ ενδοφλέβιας χορήγησης και φθάνει σε μέγιστη στάθμη 5 μg/ml σε 15 min.

Ο χρόνος ημιαποβολής του ανέρχεται περίπου σε 75 min με νεφρική κάθαρση περίπου 4 ml/kg/min. Την 6η ώρα ανιχνεύεται στα ούρα το 50% της δόσης που χορηγήθηκε με τη μορφή της δακαρβαζίνης και το 14% με τη μορφή του μεταβολίτη.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Καρκινογένεση:

Δεν υπάρχουν επαρκείς και ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Μελετήθηκε στα ζώα και εδείχθη ότι έχει καρκινογενετική και τερατογενετική δράση.

Χορήγηση σε αρουραίους και ποντίκια: προκάλεσε υπερπλαστικές ενδοκαρδιακές βλάβες,

περιλαμβανομένων ινοσαρκωμάτων και σαρκωμάτων στους αρουραίους, ενώ στα ποντίκια προκάλεσε αγγειοσαρκώματα του σπλήνα.

Τερατογένεση:

Είχε τερατογενετική δράση σε αρουραίους όταν χορηγήθηκε σε δόση 20 φορές υψηλότερη της ημερήσιας ανθρώπινης δόσης κατά τη 12η ημέρα της κύησης.

Χορήγηση ημερήσιας δοσολογίας 7 φορές υψηλότερη της ανθρώπινης ημερήσιας δόσης, κατά τις ημέρες 6-15 της κύησης, είχε ως αποτέλεσμα σκελετικές ανωμαλίες του εμβρύου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ
Μαννιτόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Καμιά γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Πριν την ανασύσταση του διαλύματος το προϊόν φυλάσσεται σε θερμοκρασία 25 °C. Μετά την ανασύσταση το διάλυμα να προφυλάσσεται από το φως και τη θερμότητα.

Το διάλυμα αφού ανασυσταθεί πρέπει να χρησιμοποιείται μέσα στις επόμενες 8 ώρες, εάν φυλάσσεται σε θερμοκρασία 20 °C ή στις επόμενες 72 ώρες, εάν διατηρείται στους 4 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 1 γυάλινο φιαλίδιο (τύπου I) με ξηρά λευκο-υποκίτρινη λυοφιλοποιημένη σκόνη δακαρβαζίνης 100 mg και φύσιγγα με 10 ml διαλύτη.

Μετά τη διάλυση της ξηράς σκόνης το ανασυσταμένο διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμιά ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Δικαιούχος σήματος:
Laboratoires Aventis

42-50 Quai de la Rapee
Paris
Γαλλία

Υπεύθυνος άδειας κυκλοφορίας στην Ελλάδα:

Sanofi-Aventis ΑΕΒΕ

Λεωφ. Συγγρού 348

Κτήριο Α΄

176 74 Καλλιθέα

Τηλ.: 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

45235/14.09.2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

- *Ημερομηνία πρώτης άδειας:*

19.11.1979

- *Ημερομηνία ανανέωσης άδειας:*

14.09.2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

01.02.2011