



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2715

BUENOS AIRES, 18 ABR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022706-09-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS LANPHARM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

J



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2715

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

57
Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2715

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DACARBAZINA LAN y nombre/s genérico/s DACARBAZINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por LABORATORIOS LANPHARM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

57

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá

87



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2715

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-022706-09-2

DISPOSICIÓN N°: **2715**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2715**

Nombre comercial: DACARBAZINA LAN

Nombre/s genérico/s: DACARBAZINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Granel y fraccionamiento: Laboratorio Quality Pharma SA: Villegas 1320/1510 San Justo -Pcia. de Buenos Aires-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: DACARBAZINA LAN 100.

Clasificación ATC: L01AX04.

Indicación/es autorizada/s: LA DACARBAZINA ESTA INDICADA EN LAS SIGUIENTES PATOLOGIAS ONCOLOGICAS: TRATAMIENTO DEL MELANOMA MALIGNO METASTASICO. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN, COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA CUANDO SE LO UTILIZA EN COMBINACION CON OTROS AGENTES EFECTIVOS. TRATAMIENTO DE SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS, METASTASICOS.

S,

R
M



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2715

Concentración/es: 100 MG de DACARBAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DACARBAZINA 100 MG.

Excipientes: ACIDO CITRICO 100 MG, MANITOL 50 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I ÁMBAR ,TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL

Presentación: envases conteniendo 1, 10 y 20 frasco ampollas, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 1, 10 y 20 frasco ampollas, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: A temperatura ambiente menor a 30°C. Proteger de la luz.

S,

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: DACARBAZINA LAN 200.

Clasificación ATC: L01AX04.

Indicación/es autorizada/s: LA DACARBAZINA ESTA INDICADA EN LAS SIGUIENTES PATOLOGIAS ONCOLOGICAS: TRATAMIENTO DEL MELANOMA MALIGNO METASTASICO. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN,

K
r



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA CUANDO SE LO UTILIZA EN
COMBINACION CON OTROS AGENTES EFECTIVOS. TRATAMIENTO DE SARCOMAS
DE TEJIDOS BLANDOS, METASTASICOS.

Concentración/es: 200 MG de DACARBAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DACARBAZINA 200 MG.

Excipientes: ACIDO CITRICO 200 MG, MANITOL 100 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I ÁMBAR ,TAPON DE
BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL

Presentación: envases conteniendo 1, 10 y 20 frasco ampollas, siendo las dos
últimas para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 1, 10 y 20 frasco ampollas,
siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: A temperatura ambiente menor a 30°C. Proteger de la
luz.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

2715

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II.

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

2715
Orsingher

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENIENTE
ANMAT



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022706-09-2

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **2715**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS LANPHARM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DACARBAZINA LAN

Nombre/s genérico/s: DACARBAZINA

Industria: ARGENTINA.

5. Lugar/es de elaboración: Granel y fraccionamiento: Laboratorio Quality Pharma SA: Villegas 1320/1510 San Justo -Pcia. de Buenos Aires-.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: DACARBAZINA LAN 100.

Clasificación ATC: L01AX04.

↙



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: LA DACARBAZINA ESTA INDICADA EN LAS SIGUIENTES PATOLOGIAS ONCOLOGICAS: TRATAMIENTO DEL MELANOMA MALIGNO METASTASICO. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN, COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA CUANDO SE LO UTILIZA EN COMBINACION CON OTROS AGENTES EFECTIVOS. TRATAMIENTO DE SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS, METASTASICOS.

Concentración/es: 100 MG de DACARBAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DACARBAZINA 100 MG.

Excipientes: ACIDO CITRICO 100 MG, MANITOL 50 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I ÁMBAR ,TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL

Presentación: envases conteniendo 1, 10 y 20 frasco ampollas, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 1, 10 y 20 frasco ampollas, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: A temperatura ambiente menor a 30°C. Proteger de la luz.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: DACARBAZINA LAN 200.

Clasificación ATC: L01AX04.

Indicación/es autorizada/s: LA DACARBAZINA ESTA INDICADA EN LAS SIGUIENTES PATOLOGIAS ONCOLOGICAS: TRATAMIENTO DEL MELANOMA MALIGNO METASTASICO. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN, COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA CUANDO SE LO UTILIZA EN COMBINACION CON OTROS AGENTES EFECTIVOS. TRATAMIENTO DE SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS, METASTASICOS.

Concentración/es: 200 MG de DACARBAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DACARBAZINA 200 MG.

Excipientes: ACIDO CITRICO 200 MG, MANITOL 100 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I ÁMBAR ,TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL

Presentación: envases conteniendo 1, 10 y 20 frasco ampollas, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: envases conteniendo 1, 10 y 20 frasco ampollas, siendo las dos últimas para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: A temperatura ambiente menor a 30°C. Proteger de la



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

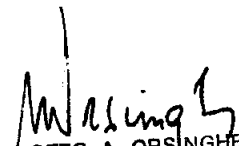
luz.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS LANPHARM S.A. el Certificado N° 56242,
en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 18 ABR 2011 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2715


Dr. OTTO A. QRSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

↙

2715



DACARBAZINA LAN 100
DACARBAZINA LAN 200
DACARBAZINA 100 mg y 200 mg

PROYECTO DE PROSPECTO

DACARBAZINA LAN 100
DACARBAZINA LAN 200
DACARBAZINA 100 mg y 200 mg
Polvo liofilizado para Inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

DACARBAZINA LAN 100

Cada frasco ampolla contiene:

Dacarbazina	100 mg
Ácido Cítrico	100 mg
Manitol	50 mg

DACARBAZINA LAN 200

Cada frasco ampolla contiene:

Dacarbazina	200 mg
Ácido Cítrico	200 mg
Manitol	100 mg

CODIGO ATC: L01AX04

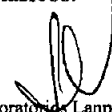
ACCION TERAPEUTICA: Antineoplásico.

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.

Laboratorios Lanpharm S.A.
~~Marta B. Figueroa~~
Apoderada
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N 8230

271



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

El uso de dacarbazina deberá limitarse a médicos con experiencia en oncología o hematología.

La dacarbazina es sensible a la exposición a la luz. Todas las soluciones reconstituidas deberán protegerse adecuadamente de la luz durante su administración (equipo para infusión resistente a la luz).

Deberá tenerse especial cuidado al administrar la inyección para evitar la extravasación a los tejidos, ya que ésta puede producir dolor local y lesión tisular. Si se produce extravasación, la inyección debe interrumpirse inmediatamente y cualquier porción restante de la dosis debe entonces introducirse en otra vena.

Se pueden utilizar los siguientes regímenes. Si Ud. desea obtener mayor información, consulte la literatura científica disponible.

Laboratorios Labpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Labpharm S.A.
Zigmud Vegierski
Co-Director Técnico
M.N 8230

27 1 5



Melanoma maligno:

Puede administrarse dacarbazina como agente único en dosis de 200 a 250 mg/m² de área de superficie corporal al día, mediante inyección intravenosa durante 5 días cada 3 semanas.

De manera alternativa a la inyección intravenosa rápida, la dacarbazina puede administrarse en forma de perfusión de corta duración (de 15-30 minutos).

También puede administrarse 850 mg/m² de área de superficie corporal el día 1 y después 1 vez cada 3 semanas por perfusión intravenosa.

Enfermedad de Hodgkin:

Se administrará dacarbazina en una dosis diaria intravenosa de 375 mg/m² de área de superficie corporal cada 15 días en combinación con doxorubicina, bleomicina y vinblastina (régimen ABVD).

Sarcomas de tejido blando en adultos:

En los sarcomas del tejido blando en adultos, la dacarbazina se administrará en dosis intravenosas diarias de 250 mg/m² de área de superficie corporal (días 1-5) en combinación con doxorubicina cada 3 semanas (régimen ADIC).

Durante el tratamiento con dacarbazina se deberán realizar controles frecuentes de recuento sanguíneo así como controles de la función renal y hepática. Dado que con frecuencia se producen reacciones gastrointestinales graves, es aconsejable tomar medidas antieméticas y complementarias.

Debido a que pueden producirse alteraciones gastrointestinales y hematológicas graves, se deberá hacer un análisis exhaustivo de la relación beneficio-riesgo antes de cada ciclo de terapia con dacarbazina.

Duración de la terapia:

El médico deberá decidir individualmente la duración de la terapia teniendo en cuenta el tipo y la fase de la enfermedad subyacente, así como la terapia de combinación administrada y la respuesta a las reacciones adversas de la dacarbazina. En la enfermedad de Hodgkin, se recomienda administrar 6 ciclos de la terapia combinada de adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina. En el sarcoma maligno metastatizado y en el sarcoma del tejido avanzado, la duración del tratamiento dependerá de la eficacia y tolerabilidad de cada paciente.

2715



Administración:

Pueden administrarse dosis de hasta 200 mg/m^2 en forma de inyección lenta intravenosa. Las dosis más altas (oscilando entre 200 y 850 mg/m^2) deberán administrarse como perfusiones intravenosas durante 15-30 minutos.

Se recomienda verificar primero que la vena no esté obstruida inyectando 5 a 10-ml de una solución para perfusión de cloruro de sodio o de glucosa al 5%. Las mismas soluciones deberán utilizarse después de cada infusión para quitar cualquier resto de la droga del tubo.

Una vez reconstituida con agua para inyección (sin una posterior dilución con solución de cloruro de sodio o glucosa al 5%), las preparaciones de 100 mg y 200 mg de dacarbazina resultantes son hipo-osmolares y por ello deberán administrarse mediante una inyección intravenosa lenta durante 1 minuto en lugar de hacerlo mediante una inyección intravenosa rápida durante unos pocos segundos.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal/hepática:

Si sólo hay insuficiencia hepática o renal de leve a moderada, no suele requerirse una reducción de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal y hepática combinada, la eliminación de la dacarbazina se prolonga. Sin embargo, en la actualidad no pueden darse recomendaciones validadas sobre una reducción de la dosis.

Pacientes ancianos:

Como se dispone de poca experiencia en pacientes ancianos, no pueden darse instrucciones específicas para el uso en pacientes ancianos.

Pacientes pediátricos:

No podrá recomendarse el uso de dacarbazina en pacientes pediátricos mientras no se disponga de mayor información al respecto.

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A.
Zygmunt Vegierski
Co-Director Técnico
M.N 8230



CONTRAINDICACIONES

La dacarbazina está contraindicada:

- en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad a la dacarbazina o a cualquiera de sus excipientes en el pasado,
- durante el embarazo y la lactancia,
- en pacientes con leucopenia y/o trombocitopenia,
- en pacientes con enfermedad renal o hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Se recomienda que la administración de dacarbazina se realice bajo la supervisión de un médico especialista en oncología, provisto de los medios para una monitorización regular de los resultados clínicos, bioquímicos y hematológicos durante y después del tratamiento. En caso de observarse síntomas de una alteración de la función hepática o renal o síntomas de una reacción de hipersensibilidad, la terapia deberá interrumpirse inmediatamente. En caso de oclusión venosa del hígado, la continuación de la terapia con dacarbazina está contraindicada.

Nota: el médico responsable deberá tener presente la posibilidad de una complicación grave, raramente observada durante la terapia, que resulta de una necrosis hepática debido a la oclusión de las venas intrahepáticas. Por ello es necesario realizar un frecuente control del tamaño y la función del hígado así como del cuadro hemático (especialmente eosinófilos). En casos individuales de sospecha de enfermedad veno-oclusiva, es eficaz un tratamiento precoz con altas dosis de corticosteroides (por ejemplo 300 mg de hidrocortisona al día) con o sin agentes fibrinolíticos como heparina o un activador de tejido plasminógeno .

Una terapia de larga duración puede causar toxicidad acumulativa en la médula ósea.

La posibilidad de una depresión de la médula ósea requiere de un cuidadoso monitoreo de los niveles de glóbulos blancos, rojos y de las plaquetas. Una toxicidad hematopoyética puede justificar la suspensión temporal o cesación de la terapia.

Una extravasación del medicamento durante la administración i.v. puede producir daños en el tejido y fuertes dolores.

Además la dacarbazina es un moderado agente inmunosupresor.

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmuo Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230

2715



Debe evitarse la administración de fármacos hepatotóxicos y alcohol durante la quimioterapia.

Medidas anticonceptivas:

Es recomendable que los hombres tomen medidas anticonceptivas durante la terapia y por 6 meses después de finalizada la misma.

Administración de dacarbazina en el grupo de pacientes pediátricos:

No se recomienda el uso de dacarbazina en pacientes pediátricos mientras no se disponga de mayor información al respecto.

Manipulación de dacarbazina:

La dacarbazina deberá ser manipulada en conformidad a los procedimientos estándar establecidos para los citostáticos con efecto mutagénico, carcinogénico y teratogénico.

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS

En caso de un tratamiento previo o concomitante con efectos adversos sobre la médula ósea (particularmente agentes citostáticos, irradiación), pueden darse interacciones mielotóxicas. No se han realizado estudios para investigar la presencia de un metabolismo fenotípico, pero se ha identificado una hidroxilación del compuesto a metabolitos con actividad antitumoral.

La dacarbazina es metabolizada por el citocromo P450 (CYP1A1, CYP2A2, y CYP2E1). Esto debe ser tenido en cuenta si se administran a la vez otros fármacos que se metabolizan mediante el mismo sistema enzimático.

La dacarbazina puede aumentar los efectos del metoxipsoraleno debido a la fotosensibilización.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Se ha observado que la dacarbazina tiene efectos mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos en animales. Debe presumirse que existe un incremento del riesgo de efectos teratogénicos para el ser humano. Por lo tanto, la dacarbazina no deberá ser usada durante el embarazo y la lactancia .

Mujeres en edad fértil:

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con dacarbazina.



EFFECTOS EN LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y MANEJAR MÁQUINAS

La dacarbazina puede afectar la capacidad de conducir vehículos y manejar máquinas debido a sus efectos secundarios sobre el sistema nervioso central o debido a náuseas y vómitos.

REACCIONES ADVERSAS

Frecuencias:

Muy frecuentes (>1/10)

Frecuentes (>1/100, <1/10)

Poco frecuentes (>1/1,000, <1/100)

Raras (>1/10,000, <1/1,000)

Muy raras (<1/10,000), incluidos casos aislados.

Los efectos adversos más frecuentes son trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómitos) y trastornos del sistema circulatorio y linfático como anemia, leucopenia y trombocitopenia. Los cambios en el cuadro hemático son dosis-dependientes y se manifiestan con dilación, presentándose con frecuencia el nivel más bajo solo después de 3 a 4 semanas.

Trastornos del sistema circulatorio y linfático	<u>Frecuentes (>1/100, <1/10)</u> Anemia, leucopenia, trombocitopenia <u>Raras (>1/10,000, <1/1,000)</u> Pancitopenia, agranulocitosis
Trastornos del sistema inmunitario	<u>Raras (>1/10,000, <1/1,000)</u> <u>Reacciones anafilácticas</u>
Trastornos del sistema nervioso	<u>Raras (>1/10,000, <1/1,000)</u> <u>Dolores de cabeza, visión deteriorada, confusión, letargia, convulsiones, parestesia facial</u>
Trastornos vasculares	<u>Raras (>1/10,000, <1/1,000)</u> <u>Rubor facial</u>

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegierski
Co- Director Técnico
M.N 8230



Trastornos gastrointestinales	<u>Frecuentes (>1/100, <1/10)</u> <u>Anorexia, náuseas, vómitos</u> <u>Raras (>1/10,000, <1/1,000)</u> <u>Diarrea</u>
Trastornos hepatobiliares	<u>Raras (>1/10,000, <1/1,000)</u> <u>Necrosis hepática causada por oclusión de las venas intrahepáticas (VOD)</u>
Trastornos urinarios y renales	<u>Raras (>1/10,000, <1/1,000)</u> <u>Deterioro de la función renal</u>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Poco frecuentes (>1/1,000, <1/100)</u> <u>Alopecia, hiperpigmentación, fotosensibilidad</u> <u>Raras (>1/10,000, <1/1,000)</u> <u>Eritema, exantema maculopapular, urticaria</u>
Trastornos generales y en el lugar de la administración	<u>Poco frecuentes (>1/1,000, <1/100)</u> <u>Síntomas similares a los de la gripe</u> <u>Raras (>1/10,000, <1/1,000)</u> <u>Irritación en el lugar de aplicación</u>
Datos de laboratorio	<u>Raras (>1/10,000, <1/1,000)</u> <u>Aumento de las enzimas hepáticas</u>

Se presentan trastornos frecuentes y graves en el aparato digestivo, tales como anorexia, náuseas y vómitos. Raramente se observaron casos de diarrea.

Frecuentemente se observan cambios en el cuadro hemático (anemia, leucopenia y trombocitopenia) que dependen de la dosis y se manifiestan con dilación, presentándose con frecuencia el nivel más bajo solo después de 3 a 4 semanas. Raramente se observaron casos de pancitopenia y agranulocitosis.

2715



Durante la administración de dacarbazina o muchas veces sólo algunos días después, suelen observarse ocasionalmente síntomas similares a los de la gripe, con agotamiento, escalofríos, fiebre y dolores musculares. Estas molestias pueden volver a presentarse con la perfusión siguiente.

En raros casos se observó un incremento de las enzimas hepáticas (p. ej. fosfatasa alcalina). En casos aislados se observó necrosis hepática causada por oclusión de las venas intrahepáticas (enfermedad veno-oclusiva del hígado) después de la administración de dacarbazina en monoterapia o en modalidades de tratamiento combinado. En general el síndrome se presentó durante la segunda fase de la terapia. Los síntomas incluyeron fiebre, eosinofilia, dolores abdominales, hepatomegalia, ictericia y shock que se agravaron rápidamente en el transcurso de horas o de algunos días.

Ya que se han descrito desenlaces fatales, deberá tenerse especial cuidado en controlar frecuentemente el tamaño y la función del hígado y el cuadro hemático (especialmente los eosinófilos). En casos individuales de sospecha de enfermedad veno-oclusiva, es eficaz un tratamiento precoz con altas dosis de corticosteroides (por ejemplo 300 mg de hidrocortisona al día) con o sin agentes fibrinolíticos como heparina o un activador de tejido plasminógeno.

Se cree que las irritaciones de las venas y algunas de las reacciones adversas sistémicas se deben a la formación de productos de fotodegradación.

En casos raros se observa una función renal deteriorada con niveles sanguíneos elevados de sustancias obligatoriamente excretadas por la orina.

Raramente pueden darse efectos secundarios en el sistema nervioso central, tales como dolores de cabeza, visión deteriorada, confusión, letargia y convulsiones. Puede darse parestesia facial y calor súbito/rubor poco después de la inyección.

Raramente se observan reacciones alérgicas de la piel en forma de eritema, exantema maculopapular o urticaria. Con poca frecuencia puede ocurrir alopecia, hiperpigmentación y fotosensibilidad de la piel. En casos raros se han descrito reacciones anafilácticas.

En caso de una inyección accidentalmente paravenosa podrá producirse dolor local y necrosis.

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).

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueiras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmund Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230

**MONITOREO DEL PACIENTE MONITOREO:**

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

- * Nitrógeno ureico 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).

SOBREDOSIS:

Ante la eventualidad de una sobredosificación 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.

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE DOSIFICACIÓN:

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 periodo 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 escozor 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.



Éstas pueden incluir, cuidado extremo en la realización de pruebas invasivas, inspección regular de los lugares de punción intravenosa de la piel (incluyendo área perirrectal) 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, escarbidentes 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 Ácido 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 comunmente).

-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:

DACARBAZINA LAN (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) o 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 manipuleo 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 DACARBAZINA LAN (Dacarbazina inyectable) y la exposición de la piel a la misma.

CONSERVACION

A temperatura ambiente menor a 30°C. Proteger de la luz.

PRESENTACIONES:

DACARBAZINA LAN 100 INYECTABLE LIOFILIZADO: Envase por 1 frasco ampolla y 10 y 20 frasco ampollas para uso hospitalario exclusivo.

DACARBAZINA LAN 200 INYECTABLE LIOFILIZADO: Envase por 1 frasco ampolla y 10 y 20 frasco ampollas para uso hospitalario exclusivo.

715



“...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 MÉDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Farm. Bibiana Lemos

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

Localidad: San Justo

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fecha de Última Revisión:

Laboratorios Lanpharm S.A.
~~Maria B. Figueras~~
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegterski
Co-Director Técnico
M.N. 8230

2715



**PROYECTO DE ROTULO
DACARBAZINA LAN 100
DACARBAZINA 100 mg
Polvo liofilizado para Inyectable**

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

DACARBAZINA LAN 100

Cada frasco ampolla contiene:

Dacarbazina	100	mg
Ácido Cítrico	100	mg
Manitol	50	mg

CONTENIDO : dacarbazina 100 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

A temperatura ambiente menor a 30°C. Proteger de la luz.

"...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 MÉDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Farm. Bibiana Lemos

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

Localidad: San Justo

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueras
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmud Vegierski
Co- Director Técnico
M.N 8230

27 1 5



PROYECTO DE ROTULO
DACARBAZINA LAN 200
DACARBAZINA 200 mg
Polvo liofilizado para Inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

DACARBAZINA LAN 200

Cada frasco ampolla contiene:

Dacarbazina 200 mg
Ácido Cítrico 200 mg
Manitol 100 mg

CONTENIDO : dacarbazina 200 mg

Posología: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

A temperatura ambiente menor a 30°C. Proteger de la luz.

**"...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 MÉDICO
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Farm. Bibiana Lemos

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

Localidad: San Justo

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Laboratorios Lanpharm S.A.
~~Marta B. Figueiras~~
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmund W. Gierski
Co-Director Técnico
M.N 8230

2715



PROYECTO DE ESTUCHE
DACARBAZINA LAN 100
DACARBAZINA 100 mg
Polvo liofilizado para Inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

DACARBAZINA LAN 100

Cada frasco ampolla contiene:

Dacarbazina	100	mg
Ácido Cítrico	100	mg
Manitol	50	mg

CONTENIDO

1 frasco ampolla*

Posología: Ver prospecto adjunto.

CONSERVACION

A temperatura ambiente menor a 30°C. Proteger de la luz.

“...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 MÉDICO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Farm. Bibiana Lemos

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina


Elaborado en: Villegas 1320/1510

Localidad: San Justo

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Nota: igual texto para envases por 10 y 20 frasco ampollas para uso hospitalario exclusivo.

Laboratorios Lanpharm S.A.
Marta B. Figueras
~~Apodada~~
DNI 10776456


Laboratorios Lanpharm S.A.
Zigmund Vegierski
Co-Director Técnico
M.N. 8230

2715



PROYECTO DE ESTUCHE
DACARBAZINA LAN 200
DACARBAZINA 200 mg
Polvo liofilizado para Inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

DACARBAZINA LAN 200

Cada frasco ampolla contiene:

Dacarbazina 200 mg
Ácido Cítrico 200 mg
Manitol 100 mg

CONTENIDO

1 frasco ampolla*

CONSERVACION

A temperatura ambiente menor a 30°C. Proteger de la luz.

**“...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 MÉDICO
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Farm. Bibiana Lemos

Laboratorios LANPHARM S.A.

Lynch 3461, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Argentina

Elaborado en: Villegas 1320/1510

Localidad: San Justo

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Nota: igual texto para envases por 10 y 20 frasco ampollas para uso hospitalario exclusivo.

Laboratorios Lanpharm S.A.
~~Marta B. Figueras~~
Apoderada
DNI 10776456

Laboratorios Lanpharm S.A.
Ziguid Vogierski
Co-Director Técnico
M.N 8230