



La dacarbazina es un agente citostático alquilante. Se metaboliza en los microsomas hepáticos a monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). El MTIC, a su vez, se descompone espontáneamente a 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un precursor purínico, y un catión metildiazonio. El MTIC es un inhibidor de la incorporación de nucleósidos. El mecanismo de acción definitivo de MTIC, no bien determinado, pudiera ser multifactorial.

## **USO CLÍNICO**

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la dacarbazina en niños y adolescentes <15 años, aunque existe experiencia de uso en:

- Melanoma maligno metastásico (**E: off-label**).
- Linfoma de Hodking (**E: off-label**).
- Sarcomas de partes blandas (**E: off-label**).

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

**Melanoma maligno:** dosis de 200-250 mg/m<sup>2</sup> los días 1-3 y 22-24, repetido cada 6 semanas (régimen Dartmouth).

**Melanoma metastático** (en combinación con cisplatino y vinblastina): dosis de 800 mg/m<sup>2</sup> en una dosis que se repite cada 3 semanas.

### **Linfoma de Hodgkin:**

- Protocolo EuroNet PHL C1, ciclo COPDAC: 250mg/m<sup>2</sup>.
- Régimen ABVD: 150mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días repetido cada 4 semanas o 375mg/m<sup>2</sup> el día 1 y cada 15 de un ciclo de 28 días en combinación con otros agentes.

**Sarcomas de partes blandas** (régimen MAID): dosis: 250 mg/m<sup>2</sup>/día en infusión continua durante 4 días cada 3 semanas.

### **Insuficiencia hepática o renal:**

Si existe una insuficiencia hepática o renal aislada, de grado leve a moderado, no suele ser necesario reducir la dosis. En los pacientes con deterioro combinado de la función hepática y renal, la eliminación de la dacarbazina se encuentra prolongada. Sin embargo, en la actualidad no pueden realizarse recomendaciones validadas en cuanto a pautas de reducción de dosis.

Algunas reducciones de dosis recomendadas son:

- ClCr 46-60 ml/minuto: administrar 80% de la dosis.
- ClCr 31-45% ml/minuto: administrar el 75% de la dosis.
- ClCr <30%: administrar el 70% de la dosis.

**Preparación:**

Se debe inspeccionar los viales antes de su elaboración o administración para comprobar ausencia de partículas extrañas o decoloración.

Reconstituir con 50 ml de API tanto los viales de 500 mg como los de 1000 mg y agitar. La solución resultante deberá diluirse con 200-300 ml de suero fisiológico al 0,9% o glucosado al 5%. La solución para perfusión así obtenida estará lista para la administración intravenosa (dacarbazina 500 mg: 1,4-2,0 mg/ml; dacarbazina 1000 mg: 2,8-4,0 mg/ml). Reconstituir los viales de 200 mg con 19,7 ml de API. La solución resultante deberá diluirse con 200 ml de suero glucosado al 5% o fisiológico al 0,9%, para una concentración de 1 mg/ml.

**Administración:**

Las dosis de hasta 200 mg/m<sup>2</sup> pueden administrarse en forma de inyección intravenosa lenta a lo largo de aproximadamente 1 minuto. Las dosis más altas (de 200 a 850 mg/m<sup>2</sup>) deben administrarse en forma de perfusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 15 a 30 minutos.

**CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a dacarbazina o alguno de sus componentes.
- Pacientes con enfermedad hepática o renal grave.
- Leucopenia o trombocitopenia.

**PRECAUCIONES**

- En pacientes con supresión de la médula ósea, puede provocar leucopenia y trombocitopenia grave.
- Puede provocar daño renal o hepático, pudiendo ser necesario disminuir dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática, debido a que aumenta la vida media.
- Se ha descrito toxicidad hepática con necrosis hepatocelular y trombosis de la vena hepática (rara) usualmente en combinación con diferentes agentes quimioterápicos, pero puede ocurrir con dacarbazina sola.
- Puede ser muy vesicante en casos de extravasación.

**EFECTOS SECUNDARIOS**

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) y las de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica (no hay datos específicos en pacientes pediátricos).

- Aparato gastrointestinal: náuseas, vómitos, anorexia.
- Hematológico: anemia, leucopenia y trombocitopenia. Toxicidad dosis limitante: mielosupresión (a partir del 5-7 día, nadir a los 7-10 días, recuperación 21-28 días).
- Otros: dolor durante la infusión.

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- La dacarbazina se metaboliza a través del citocromo P450 (CYP1A1, CYP1A2 y CYP2E1). Debe

de tenerse en cuenta en caso de administración concomitante de otros medicamentos metabolizados por las mismas enzimas hepáticas.

- Su uso concomitante está contraindicado con tacrolimus, pimecrolimus, natalizaumb, clozapina, vacuna bacilo de Calmette-Guérin y vacunas vivas.
- En caso de un tratamiento previo o concomitante con efectos adversos sobre la médula ósea (particularmente agentes citostáticos, irradiación), pueden darse interacciones mielotóxicas.
- Puede aumentar los efectos del metoxipsoraleno debido a la fotosensibilización.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

Para su manipulación y eliminación deben seguirse los procedimientos establecidos para medicamentos citotóxicos.

**Estabilidad:** la solución reconstituida ha demostrado una estabilidad física y química para 8 h a temperatura ambiente y protegido de la luz. La dacarbazina es fotosensible, todas las soluciones reconstituidas deberán protegerse adecuadamente de la luz, también durante la administración (equipo de perfusión resistente a la luz).

**Incompatibilidades:** la solución de dacarbazina es químicamente incompatible con heparina, hidrocortisona, L-cisteína y bicarbonato sódico.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 16/11/2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62334/FT\\_62334.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62334/FT_62334.html#10-fecha-de-la-revisi-n-del-texto)
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Diedra L (ed.). Drug information handbook for oncology. A complete guide to combination chemotherapy regimens. 10.ª edición. Ohio: Lexicomp; 2012.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- Sánchez de Toledo J. Oncopaidomecum 2010. Barcelona: Permanyer; 2010.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado el 16/11/2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 17.ª edición. España: Adis; 2012.

**Fecha de actualización:** noviembre de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por**

**el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**