

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dacarbazine Lipomed 500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Dacarbazine Lipomed 1000 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dacarbazine Lipomed 500 mg:

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg dakarbatsiinia (dakarbatsiinisitraattina, joka muodostuu *in situ*).

Kun Dacarbazine Lipomed 500 mg -kuiva-aineeseen on lisätty 50 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, 1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 10 mg dakarbatsiinia (ks. kohta 6.6).

Dacarbazine Lipomed 1000 mg:

Yksi injektiopullo sisältää 1000 mg dakarbatsiinia (dakarbatsiinisitraattina, joka muodostuu *in situ*).

Kun Dacarbazine Lipomed 1000 mg -kuiva-aineeseen on lisätty 50 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, 1 ml käyttökuntoon saatettua liuosta sisältää 20 mg dakarbatsiinia (ks. kohta 6.6).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
Valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dacarbazine Lipomed on tarkoitettu metastasoituneen malignin melanooman hoitoon.
Muita dakarbatsiinin käyttöaiheita osana yhdistelmäsolunsaapaajahoitoa ovat:

- edennyt Hodgkinin tauti
- aikuisten edenneet pehmytkudossarkoomat (lukuun ottamatta mesoteliomaa ja Kaposin sarkoomaa).

4.2 Annostus ja antotapa

Vain lääkärit, joilla on kokemusta joko onkologiasta tai hematologiasta, saavat käyttää Dacarbazine Lipomed-valmistetta potilaiden hoidossa.

Dacarbazine Lipomed-hoidon aikana verisolujen määrää on seurattava jatkuvasti, samoin kuin maksan ja munuaisten toimintaa. Koska vaikeat ruoansulatuselimistön reaktiot ovat yleisiä, antiemeettisiä ja hoitoa tukevia toimenpiteitä suositellaan.

Koska vaikeita gastrointestinaalisia ja hematologisia häiriöitä voi esiintyä, ennen jokaista dakarbatsiini-hoitokuuria on tehtävä erittäin huolellinen hyötyjen ja riskien analyysi.

Voimakkaan pahoinvoinnin ja oksentelun vähentämiseksi on suositeltavaa välttää syömistä ennen Dacarbazine Lipomed-valmisteen antamista. Eritteitä ja oksennusta on käsiteltävä varoen.

Annostus

Seuraavia hoito-ohjelmia voidaan käyttää. Katso lisätietoja ajankohtaisista tieteellisistä julkaisuista.

Maligni melanooma

Dakarbatsiinia voidaan antaa yhden lääkkeen annoksena 200–250 mg/m² kehon pinta-alaa/vuorokausi laskimoon 5 päivän ajan 3 viikon välein.

Dakarbatsiinia voidaan antaa lyhytkestoisena infuusiona (20–30 minuuttia).

Lääkeainetta on myös mahdollista antaa 850 mg/m² kehon pinta-alaa ensimmäisenä päivänä ja tämän jälkeen kerran 3 viikossa infuusiona laskimoon.

Hodgkinin tauti

Dakarbatsiinia annetaan vuorokausiannoksena 375 mg/m² kehon pinta-alaa. Se annetaan laskimoon 15 päivän välein yhdessä doksorubisiinin, bleomysiinin ja vinblastiinin kanssa (ABVD-hoito).

Pehmytkudossarkooma

Aikuisten pehmytkudossarkoomaa hoidettaessa dakarbatsiinia annetaan vuorokausiannoksena 250 mg/m² kehon pinta-alaa laskimoon (päivät 1–5) yhdessä doksorubisiinin kanssa 3 viikon välein (ADIC-hoito).

Hoidon kesto

Hoitavan lääkärin on päätettävä hoidon kesto yksilöllisesti ottaen huomioon sairaustyyppi ja -aste, annettava yhdistelmähoito sekä hoitovaste ja dakarbatsiinin aiheuttamat haittavaikutukset.

Edenneessä Hodgkinin taudissa on tavallisesti suositeltavaa antaa 6 jaksoa ABVD-yhdistelmähoitoa.

Metastasoituneissa maligneissa melanoomissa ja edenneessä pehmytkudossarkoomassa hoidon kesto määräytyy tehon ja yksittäisen potilaan sietokyvyn mukaan.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta:

Jos potilaalla on vain lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta, annosta ei tavallisesti tarvitse pienentää. Jos potilaalla on sekä munuaisten että maksan vajaatoiminta, dakarbatsiinin eliminaatio pitkittyy. Annoksen pienentämisestä ei kuitenkaan voida tällä hetkellä antaa vahvistettuja suosituksia.

Iäkkäät potilaat:

Koska kokemus iäkkäistä potilaista on niukkaa, erityisohjeita käytöstä iäkkäille potilaille ei voida antaa.

Pediatriset potilaat:

Dacarbazine Lipomed -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Antotapa

Dakarbatsiini on herkkä valolle. Kaikki käyttövalmiiksi saatetut valmisteet on suojattava valolta asianmukaisesti myös antamisen aikana (valolta suojaava infuusiosetti).

Antamisen aikana on oltava huolellinen, ettei valmistetta tihku kudoksiin, koska tämä aiheuttaa paikallista kipua ja kudosaivourioita.

Jos kudoksiin tihkumista esiintyy, antaminen on lopetettava välittömästi ja annoksesta jäljelle jäänyt osa on annettava toiseen laskimoon.

Infuusionopeus

Annokset, joiden suuruus on 200–850 mg/m² kehon pinta-alaa, annetaan infuusiona laskimoon 20–30 minuutin aikana.

Laskimon avoimuus on suositeltavaa testata ensin 5–10 ml:lla isotonista natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta. Samoja liuoksia on käytettävä infuusion jälkeen infuusioletkuun jääneen lääkevalmisteen huuhtelemiseen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. Käyttökuntoon saatetut liuokset ovat kirkkaita ja vaaleankeltaisia. Laimennetut infuusionesteet ovat kirkkaita ja lähes värittömiä.

4.3 Vasta-aiheet

Dacarbazine Lipomed on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (dakarbatsiini) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- raskaus tai imetys
- leukopenia ja/tai trombosytopenia
- vaikea maksa- tai munuaissairaus
- samanaikainen keltakuumerokote (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dakarbatsiinia on suositeltavaa antaa vain onkologiaan erikoistuneen lääkärin valvonnassa, kun lääkärillä on mahdollisuus seurata säännöllisesti hoidon kliinisiä, biokemiallisia ja hematologisia vaikutuksia sekä hoidon aikana että sen jälkeen.

Jos havaitaan maksan tai munuaisten toiminnallinen häiriö tai yliherkkyysreaktion oireita, hoito on lopetettava välittömästi.

Jos potilaalla ilmenee maksan veno-okklusivinen tauti, dakarbatsiinihoidon jatkaminen on vasta-aiheista.

Huomautus: Vastuullisen lääkärin on otettava hoidon aikana huomioon harvinaisen vaikean maksanekroosikomplikaation mahdollisuus. Sitä ilmenee maksan sisäisten laskimoiden tukkeutumisen seurauksena. Säännöllinen maksan koon, toiminnan ja verenkuvan (erityisesti eosinofiilien) seuranta on tärkeää. Yksittäisissä epäilyissä veno-okklusiotapauksissa varhainen hoito suurella kortikosteroidiannoksella (esimerkiksi hydrokortisonia 300 mg/vrk) ilman fibrinolyttisiä aineita, kuten hepariinia tai kudoksen plasminogeeniaktivaattoria, tai niiden kanssa onnistui (ks. kohta 4.8).

Pitkäkestoinen hoito voi aiheuttaa kumulatiivista luuydintoksisuutta. Mahdollinen luuydinsuppressio edellyttää valkosolujen, punasolujen ja verihiutaleiden määrän seuranta. Hematopoeettinen toksisuus voi olla aihe hoidon väliaikaiselle keskeyttämiselle tai lopettamiselle kokonaan.

Injektio laskimon viereisiin kudoksiin voi aiheuttaa kudოსvaurioita ja vaikeaa kipua.

Samanaikaista käyttöä fenytoiinin kanssa on vältettävä, koska fenytoiinin vähentynyt imeytyminen ruoansulatuskanavasta saattaa altistaa potilaan kouristuskohtauksille (ks. kohta 4.5).

Lisäksi dakarbatsiini on kohtalaisesti immunosuppressoiva aine. Elävien (tai heikennettyjen elävien) rokotteiden antaminen potilaille, joiden immunitetti on vaarantunut sytostaattien, kuten dakarbatsiinin annon vuoksi, voi aiheuttaa vakavia tai kuolemaan johtavia infektioita. Dakarbatsiinia saavia potilaita ei saa rokottaa elävillä rokotteilla. Eläviä viruksia sisältäviä rokotteita on yleensäkin syytä käyttää varoen solunsalpaajahoidon lopettamisen jälkeen, ja potilaan immuunipuolustuksen tila, sairaus ja muut hoidot on otettava huomioon. Inaktivoituja rokotteita voidaan käyttää, jos niitä on saatavilla.

Samanaikainen fotemustiinin käyttö voi aiheuttaa akuutin keuhkotoksisuuden (aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymän), joka voi johtaa kuolemaan. Fotemustiinia ja dakarbatsiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti.

Hepatotoksisia lääkeaineita ja alkoholia on vältettävä solunsalpaajahoidon aikana.

Ehkäisy:

Miehiä on neuvottava käyttämään ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukautta sen päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Pediatriset potilaat:

Dakarbatsiinin käyttö lapsille ja nuorille ei ole suositeltavaa ennen kuin lisätietoja on saatavilla.

Käsittelyä koskevat varotoimet, ks. kohta 6.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Keltakuumerokotteen samanaikainen antaminen on vasta-aiheista, koska siihen liittyy kuolemaan johtavan systeemisen sairauden riski (ks. kohta 4.3).

Koska tromboosiriski kasvaa kasvainsairauksien yhteydessä, samanaikaisen antikoagulanttihoidon käyttäminen on yleistä. Jos potilasta päätetään hoitaa suun kautta otettavilla antikoagulanteilla, INR-seurantatiheyttä on lisättävä koaguloituvuuden suuren yksilökohtaisen vaihtelun sekä antikoagulanttien ja sytostaattien välisten yhteisvaikutusten mahdollisuuden vuoksi.

Samanaikainen fenytoiinin käyttö saattaa vähentää fenytoiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja altistaa potilaan kouristuskohtauksille (ks. kohta 4.4).

Elävien rokotteiden antamista on vältettävä dakarbatsiinihoidon aikana vakavien ja mahdollisesti kuolemaan johtavien infektioiden riskin takia. Eläviä rokotteita on syytä käyttää varoen solunsalpaajahoidon lopettamisen jälkeen, ja niitä saa antaa aikaisintaan 3 kuukauden kuluttua viimeisen solunsalpaaja-annoksen antamisesta. Inaktivoitujen rokotteiden käyttämistä suositellaan, mikäli niitä on saatavilla (ks. myös kohta 4.4).

Samanaikaista syklosporiinin (ja joissain tapauksissa takrolimuusin) käyttöä on harkittava huolellisesti, sillä nämä aineet voivat aiheuttaa liiallista immunosuppressiota ja lymfoproliferaatiota.

Samanaikainen fotemustiinin käyttö voi aiheuttaa akuutin keuhkotoksisuuden (aikuisten hengitysvaikeusoireyhtymä). Fotemustiinia ja dakarbatsiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti. Dakarbatsiinia saa antaa, kun fotemustiinin antamisesta on kulunut yli viikko.

Jos aiemmalla tai samanaikaisella hoidolla on vaikutuksia luumytimeen (erityisesti sytostaattiset aineet, sädehoito), myelotoksiset yhteisvaikutukset ovat mahdollisia.

Tutkimuksia mahdollisesta fenotyypisistä metaboliasta ei ole suoritettu, mutta alkuperäisen yhdisteen hydroksylaatiota metaboliiteiksi, joilla on kasvaimenvastaista aktiivisuutta, on havaittu.

Dakarbatsiini metaboloituu sytokromi P450:n kautta (CYP1A1, CYP1A2 ja CYP2E1). Tämä on otettava huomioon, jos dakarbatsiinin kanssa annetaan samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka metaboloituvat samojen maksaentsyymien vaikutuksesta.

Dakarbatsiini voi tehostaa metoksisporaleenin vaikutuksia valoherkistyksen takia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja imetys:

Dakarbatsiinin on osoitettu olevan mutageeninen, teratogeeninen ja karsinogeeninen eläimille. Siten on oletettava, että ihmisiin kohdistuu teratogeenisten vaikutusten riski. Tästä syystä dakarbatsiini on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana (ks. myös kohdat 4.3 ja 4.4). Ei tiedetä, läpäiseekö dakarbatsiini istukan tai kulkeutuuko se äidinmaitoon.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi:

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä dakarbatsiinihoidon aikana.

Ehkäisy miehille:

Miehiä on neuvottava käyttämään ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukautta sen päättymisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dakarbatsiinilla saattaa olla vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn sen keskushermostolle aiheuttamien haittavaikutusten tai pahoinvoinnin ja oksentelun vuoksi.

4.8 Haittavaikutukset

Esiintymistiheydet:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Useimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat ruoansulatuselimistön häiriöt (anoreksia, pahoinvointi ja oksentelu) ja veren ja imukudoksen häiriöt, kuten anemia, leukopenia ja trombosytopenia. Viimeksi mainitut ovat annoskohtaisia ja viivästyneitä, ja aallonpohja saavutetaan usein vasta 3-4 viikon kuluttua.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheydet		
	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektiot		Infektiot	
Veri ja imukudos	Anemia, leukopenia, trombosytopenia, luuydinsuppressio		Pansytopenia, agranulosytoosi
Immuunijärjestelmä			Anafylaktiset reaktiot, yliherkkyysoireet
Hermosto			Päänsärky, sekavuus, letargia, kouristuskohtaukset, kasvojen parestesia
Silmät		Hämärtynyt näkö	Huonontunut näkökyky
Verisuonisto			Kasvojen punoitus
Ruoansulatuselimistö	Anoreksia, pahoinvointi, oksentelu		Ripuli
Maksa ja sappi		Maksatoksisuus	Maksanekroosi, joka johtuu maksan veno- okklusiivisesta taudista (VOD), Budd-Chiarin oireyhtymä (joka voi johtaa kuolemaan)
Munuaiset ja virtsatie			Munuaisten toiminnan heikkeneminen, johon liittyy veren kreatiinipitoisuuden nousu ja veren ureapitoisuuden nousu
Iho ja ihonalainen kudos		Alopesia, hyperpigmentaatio, valoherkkyys, ohimenevä ihottuma	Eryteema, makulopapulaarinen eksanteema, urtikaria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Flunssaa muistuttavat oireet, huonovointisuus	Antopaikan ärsytys
Tutkimukset			Maksaentsyymien lisääntyminen, transaminaasipitoisuuden nousu (ASAT, ALAT), kohonnut alkalinen fosfataasi, laktaattidehydrogenaasin (LDH) lisääntyminen

Ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten anoreksia, pahoinvointi ja oksentelu, ovat yleisiä ja vaikeita. Ripulia on esiintynyt harvoin.

Usein havaitut verenkuvan muutokset (anemia, leukopenia, trombosytopenia) ovat annoskohtaisia ja viivästyneitä, ja aallonpohja saavutetaan usein vasta 3-4 viikon kuluttua. Harvinaisia pansytopenia- ja agranulosytoositapauksia on raportoitu.

Flunssaa muistuttavia oireita kuten väsymystä, vilunväreitä, kuumetta ja lihaskipua havaitaan toisinaan dakarbatsiinin antamisen aikana tai usein vasta päiviä sen jälkeen. Nämä häiriöt voivat toistua seuraavan infuusion yhteydessä.

Maksaentsyymien lisääntymistä (esim. alkalinen fosfataasi) on havaittu harvoin.

Kun dakarbatsiinia on annettu yksilääkehoitona tai yhdistelmähoitona, on havaittu harvoin maksan nekroosia maksan sisäisten laskimoiden tukkeutumisen vuoksi (maksan veno-okklusiivinen tauti). Tavallisesti oireyhtymä ilmeni hoidon toisen jakson aikana. Sen oireita olivat kuume, eosinofilia, vatsakipu, suurentunut maksa, keltaisuus ja sokki, ja ne pahenivat nopeasti muutaman tunnin tai päivän kuluessa. Koska kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu, säännöllinen maksan koon ja toiminnan sekä verenkuvan (erityisesti eosinofiilien) seuranta on erityisen tärkeää. Yksittäisissä epäillyissä veno-okklusiotautitapauksissa varhainen hoito suurella kortikosteroidiannoksella (esimerkiksi hydrokortisonia 300 mg/vrk) ilman fibrinolyttisiä aineita, kuten hepariinia tai kudoksen plasminogeeniaktivaattoria, tai niiden kanssa onnistui (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Antokohdassa ilmenevän ärsytyksen ja joidenkin systeemisten haittavaikutusten uskotaan johtuvan valohajoamistuotteiden muodostumisesta.

Munuaisten heikentynyt toiminta ja virtsan kautta erittyvien aineiden pitoisuuksien suureneminen veressä on harvinaista.

Keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten päänsärkyä, heikentynyttä näkökykyä, sekavuutta, uneliaisuutta ja kouristuskohtauksia voi esiintyä harvoin. Kasvojen tuntohäiriöitä ja punoitusta voi esiintyä pian injektio antamisen jälkeen.

Ihon allergisia reaktioita, kuten eryteemaa, makulopapulaarista eksanteemaa tai urtikariaa esiintyy harvoin. Alopesiaa, hyperpigmentaatiota ja ihon valoherkkyyttä voi esiintyä harvoin. Anafylaktisia reaktioita on raportoitu harvoin.

Tahattomasti laskimon viereisiin kudoksiin pistetty injektio aiheuttaa yleensä paikallista kipua ja nekroosia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen:

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen seurauksena on odotettavissa ensisijaisesti vaikeaa luuydintoksisuutta ja lopulta luuydinaplasia, jonka ilmeneminen voi viivästyä enintään kahdella viikolla. Leukosyyttien ja trombosyyttien pitoisuuksien aallonpohjan saavuttaminen voi olla 4 viikkoa. Vaikka yliannostusta vain epäiltäisiin, pitkäaikainen huolellinen hematologinen seuranta on erittäin tärkeää.

Suurten dakarbatsiiniannosten (> 850 mg/m²) yhteydessä on havaittu hypotonisia episodeja. Jos hypotensiota havaitaan, suositellaan tukihoitoa, esimerkiksi hydraatiota 500 ml:lla 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

Dakarbatsiinin yliannostukseen ei ole saatavilla tunnettua vasta-ainetta. Siksi tämän lääkevalmisteiden yliannostusta on vältettävä erittäin huolellisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01AX04.

Dakarbatsiini on sytostaattinen aine. Antineoplastinen vaikutus johtuu solukasvun inhiboinnista, joka tapahtuu erillään solusyklistä ja johtuu DNA-synteesin inhibitiosta. Alkyloivaa vaikutusta on myös havaittu, ja dakarbatsiini voi vaikuttaa myös muihin sytostaattisiin mekanismeihin.

Dakarbatsiinin itsessään ei katsota vaikuttavan antineoplastisesti. Mikrosomaalisen N-demetylaation avulla se muuntuu nopeasti 5-amino-imidatsoli-4-karboksisamidiksi ja metyylikationiksi, joka aiheuttaa lääkevalmisteen alkaloivat vaikutukset.

5.2 Farmakokineetiikka

Laskimoon annon jälkeen dakarbatsiini jakautuu nopeasti verisuonista kudoksiin. Sen sitoutuminen plasman proteiineihin on 5 %. Dakarbatsiinin kinetiikka plasmassa on kaksivaiheista: alun (jakautumisen) puoliintumisaika on vain 20 minuuttia ja terminaalinen puoliintumisaika 0,5–3,5 tuntia.

Dakarbatsiini läpäisee veri-aivoesteen rajallisesti; sen pitoisuuksien aivo-selkäydinnesteessä raportoidaan olevan 14 % plasmassa havaituista pitoisuuksista.

Dakarbatsiini on inaktiivinen, kunnes maksan sytokromi P450 metaboloii sen reaktiiviseksi N-demetyloiduiksi HMMTIC- ja MTIC-muodoiksi. Katalysaattoreina toimivat CYP1A1, CYP1A2 ja CYP2E1. MTIC metaboloituu edelleen 5-aminoimidatsoli-4-karboksisamidiksi (AIC). Dakarbatsiini metaboloituu pääasiassa maksassa sekä hydroksylaatiolla että demetylaatiolla. Noin 20–50 % erittyy muuttumattomana munuaisista tubulaarisen erityksen kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa vuoksi dakarbatsiinilla on mutageenisia, karsinogeenisiä ja teratogeenisiä vaikutuksia, jotka ovat havaittavissa kokeellisissa testimalleissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti ja mannitoli.

6.2 Yhteensopimattomuudet

On huomioitava, että dakarbatsiiniliuos on kemiallisesti yhteensopimaton hepariinin, hydrokortisonin, L-kysteiinin ja natriumvetykarbonaatin kanssa.

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, Dacarbazine Lipomed 500 mg- ja Dacarbazine Lipomed 1000 mg -valmisteita ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen kesto aika

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiliteetti käytön aikana on osoitettu 8 tuntiin asti huoneenlämpötilassa ja valolta suojattuna sekä 5 vuorokauteen asti 2–8 °C:een lämpötilassa ja valolta suojattuna.

Mikrobiologisesti kannalta käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä välittömästi.

Jos käyttökuntoon saatettua liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Käyttökuntoon saatettua liuosta ei saa säilyttää yli 24 tuntia pitempään jääkaapissa (2–8 °C) valolta suojattuna, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennetun infuusionesteen kesto aika

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiliteetti käytön aikana on osoitettu 8 tuntiin asti huoneenlämpötilassa ja valolta suojattuna sekä 5 vuorokauteen asti 2–8 °C:een lämpötilassa ja valolta suojattuna.

Mikrobiologisesti kannalta laimennettu infuusioneste on käytettävä välittömästi.

Jos laimennettua infuusionestettä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Käyttökuntoon saatettua infuusionestettä ei saa säilyttää yli 24 tuntia pitempään jääkaapissa (2–8 °C) valolta suojattuna, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Mikrobiologisesti kannalta on suositeltavaa, että yhteenlaskettu säilytysaika valmisteen avaamisen jälkeen on korkeintaan 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Myös käyttökuntoon saatettuja liuoksia on suojattava valolta.

Käyttökuntoon saatetun/ laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Dacarbazine Lipomed 500 mg ja Dacarbazine Lipomed 1000 mg toimitetaan steriilinä infuusiokuiva-aineena liuosta varten yhden annoksen ruskeissa injektio pulloissa (hydrolyyttinen luokka I), jotka on suljettu bromobutyylimuovista valmistetuilla kylmäkuivaustulvilla. Dacarbazine Lipomed 500 mg -valmistetta sisältävissä injektio pulloissa on harmaat alumiiniset irti napsautettavat korkit, Dacarbazine Lipomed 1000 mg -injektio pulloissa on punaiset alumiiniset irti napsautettavat korkit. Dacarbazine Lipomed 500 mg ja Dacarbazine Lipomed 1000 mg -injektio pullo on pakattu pahvirasioihin, joissa on kussakin 1 injektio pullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Suosituksia turvalliseen käsittelyyn

Dakarbaatsiini on antineoplastinen aine. Tarkista paikalliset sytotoksisia aineita koskevat suositukset ennen aloittamista. Vain koulutettu henkilökunta saa valmistaa dakarbaatsiini liuoksia, ja kuten kaikkia sytotoksisia lääkeaineita käsiteltäessä, varotoimia henkilökunnan altistumisen välttämiseksi on noudatettava. Sytotoksisten lääkevalmisteiden käsittelyä on yleisesti ottaen vältettävä raskauden aikana. Liuoksen valmistus antoa varten on tehtävä siihen tarkoitettulla käsittelyalueella ja pestävän alustan tai kertakäyttöisen, toiselta puolelta muovitetun, imupaperin päällä. Soveltuvia silmäsuojia, kertakäyttöisiä käsineitä, kasvomaskia ja kertakäyttöistä esiliinaa on käytettävä. Ruiskut ja infuusiosetit on koottava huolellisesti vuotojen välttämiseksi (Luer lock-liitinten käyttöä suositellaan).

Kun käyttö on päättynyt, altistuneet pinnat on puhdistettava huolellisesti ja kädet ja kasvot pestävä.

Jos ilmenee vuotoa, käyttäjän on puettava päälleen käsineet, kasvomaski, silmäsuojaimet ja kertakäyttöinen esiliina ja pyyhittävä vuotanut aine imukykyisellä materiaalilla, jota on työskentelyalueella tätä tarkoitusta varten. Alue on tämän jälkeen puhdistettava ja kaikki kontaminoitunut materiaali siirrettävä sytotoksista jätettä varten tarkoitettuun pussiin tai säiliöön tai suljettava polttamista varten.

Valmistaminen laskimonsisäistä antoa varten

Dakarbatsiiniliuokset valmistetaan välittömästi ennen käyttöä. Dakarbatsiini on herkkä valolle. Antamisen aikana infuusiosäiliö ja antosetti on suojattava altistumiselta päivänvalolle esimerkiksi käyttämällä valolta suojaavia PVC-infuusiosettejä. Normaalit infuusiosetit on käärittävä esimerkiksi UV-säteilyä läpäisemättömään alumiinifolioon.

Dacarbazine Lipomed 500 mg:

Ensin yhden Dacarbazine Lipomed 500 mg-injektiopullon sisältö liuotetaan aseptista tekniikkaa käyttäen 50 ml:aan injektioneesteisiin käytettävää vettä. Liuoksen tiheys on 1,007 g/ml. Tämä juuri valmistettu liuos laimennetaan 200–300 ml:lla natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta. Antovalmis infuusioneste (1,4–2,0 mg/ml) annetaan laskimoon 20–30 minuutin aikana.

Dacarbazine Lipomed 1000 mg:

Ensin yhden Dacarbazine Lipomed 1000 mg -injektiopullon sisältö liuotetaan aseptista tekniikkaa käyttäen 50 ml:aan injektioneesteisiin käytettävää vettä. Liuoksen tiheys on 1,015 g/ml. Tämä juuri valmistettu liuos laimennetaan 200–300 ml:lla natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta. Antovalmis infuusioneste (2,8–4,0 mg/ml) annetaan laskimoon 20–30 minuutin aikana.

Dacarbazine Lipomed 500 mg ja Dacarbazine Lipomed 1000 mg on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Laimennettu infuusioneste on tarkistettava silmämääräisesti, ja vain kirkkaita liuoksia, joissa ei ole hiukkasia, saa käyttää. Älä käytä liuosta, jos siinä on hiukkasia. Jos osa valmisteesta jää käyttämättä, se on hävitettävä, samoin kuin liuokset, joiden ulkonäkö on muuttunut.

Käyttökuntoon saatetut liuokset ovat kirkkaita ja vaaleankeltaisia. Laimennetut infuusionesteet ovat kirkkaita ja lähes värittömiä.

Hävittäminen: kaikki laimentamiseen ja antamiseen käytetyt materiaalit on hävitettävä vakiokäytäntöjen mukaisesti (polttamalla).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
D-79576 Weil am Rhein
Saksa
Puhelinnumero: +49-7621-1693 472
Faksinumero: +49-7621-1693 474
Sähköposti: lipomed@lipomed.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Dacarbazine Lipomed 500 mg: 33932
Dacarbazine Lipomed 1000 mg: 33933

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.05.2017/10.02.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.08.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dacarbazine Lipomed 500 mg pulver till infusionsvätska, lösning
Dacarbazine Lipomed 1000 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dacarbazine Lipomed 500 mg:

En injektionsflaska innehåller 500 mg dakarbazin (i form av dakarbazincitrat, som bildas *in situ*).

Efter beredning av Dacarbazine Lipomed 500 mg-pulvret med 50 ml vatten för injektionsvätskor, innehåller 1 ml beredd lösning 10 mg dakarbazin (se avsnitt 6.6).

Dacarbazine Lipomed 1000 mg:

En injektionsflaska innehåller 1000 mg dakarbazin (i form av dakarbazincitrat, som bildas *in situ*).

Efter beredning av Dacarbazine Lipomed 1000 mg-pulvret med 50 ml vatten för injektionsvätskor, innehåller 1 ml beredd lösning 20 mg dakarbazin (se avsnitt 6.6).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.
Vitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling med Dacarbazine Lipomed är indicerad för behandling av metastaserande malignt melanom.

Ytterligare indikationer för dakarbazin som del av en kombinationskemoterapi är

- avancerad Hodgkins sjukdom.
- avancerat mjukdelssarkom (utom mesoteliom och Kaposi sarkom) hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Dacarbazine Lipomed ska endast ske i samråd med läkare med onkologisk eller hematologisk erfarenhet.

Under behandling med Dacarbazine Lipomed ska blodbilden regelbundet kontrolleras liksom lever- och njurfunktionerna. Eftersom allvarliga gastrointestinala reaktioner ofta inträffar är antiemetika och stödjande åtgärder tillrädliga.

På grund av de allvarliga gastrointestinala och hematologiska störningarna som kan inträffa måste en noggrann analys av fördelar och risker göras före varje behandling med dakarbazin.

Vi rekommenderar att matintag före administrering av Dacarbazine Lipomed undviks för att minska illamående och kräkningar. Exkret och uppkastningar ska hanteras med försiktighet.

Dosering

Följande behandlingsregimer kan användas. För vidare detaljer se aktuell vetenskaplig litteratur.

Malignt melanom

Dakarbazin kan ges i monoterapi i doser om 200 - 250 mg/m² kroppsytta dagligen intravenöst i 5 dagar med tre veckors intervall.

Dakarbazin kan administreras som korttidsinfusion (20 - 30 minuter).

Dakarbazin kan även ges i doser om 850 mg/m² kroppsytta som intravenös infusion på dag 1 och därefter en gång var tredje vecka som intravenös infusion.

Hodgkins sjukdom

Dakarbazin ges intravenöst i en daglig dos om 375 mg/m² kroppsytta var 15:e dag tillsammans med doxorubicin, bleomycin och vinblastin (ABVD-schema).

Mjukdelssarkom

Vid mjukdelssarkom hos vuxna ges dakarbazin intravenöst i dagliga doser om 250 mg/m² kroppsytta (dag 1 - 5), tillsammans med doxorubicin var tredje vecka (ADIC-schema).

Behandlingens längd

Den behandlande läkaren avgör behandlingens längd genom att bedöma typen och stadiet hos den bakomliggande sjukdomen, den använda kombinationsterapin, det behandlingssvar och de biverkningar dakarbazin gett upphov till.

Vid fall av avancerad Hodgkins sjukdom är en vanlig rekommendation att administrera sex cykler av ABVD-kombinationsterapi.

Vid fall av metastaserande malignt melanom och vid avancerat sarkom beror behandlingens längd på hur effektivt preparatet är och hur väl patienten tolererar preparatet.

Speciella patientgrupper

Patienter med njur-/leverinsufficiens:

Hos patienter med mild till måttlig njur- eller leverinsufficiens behöver en reduktion av dosen vanligtvis inte göras. Hos patienter med kombinerad njur- och leverinsufficiens är eliminationen av dakarbazin fördröjd. Emellertid så saknas underlag för rekommendationer beträffande dosreduktion för närvarande.

Äldre patienter:

Eftersom erfarenheten med äldre patienter är begränsad kan inga speciella instruktioner för användande hos äldre patienter ges.

Pediatrik population:

Säkerhet och effekt för Dacarbazine Lipomed för barn och ungdomar har ännu inte fastställts.

Administreringssätt

Dakarbazin är ljuskänsligt. Alla beredda lösningar ska därför vara skyddade för ljus också under administrering (infusionsutrustning som inte släpper igenom ljus).

Försiktighet ska iakttas vid administreringen så att lösningen inte tränger in i vävnaden eftersom detta förorsakar lokal smärta och vävnadsskada.

Om lösningen tränger in i vävnaden ska administreringen omedelbart avbrytas och eventuell kvarvarande del av dosen tillföras via annan ven.

Infusionshastighet

Doser, från 200 till 850 mg/m² per kroppsytta, ska administreras som en intravenös infusion under 20 - 30 minuter.

Kontrollera först att venen är öppen genom att spola med 5 till 10 ml isoton natriumkloridlösning eller 5 % glukoslösning för infusion. Samma lösningar ska användas efter infusion för att spola rent infusionsutrustningen från kvarvarande läkemedel.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6. Beredda lösningar är klara och ljusgula. Spädda lösningar är klara och nästan färglösa.

4.3 Kontraindikationer

Dacarbazine Lipomed kontraindiceras i följande fall:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen (dakarbazin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1,
- graviditet eller amning,
- leukopeni och/eller trombocytopeni,
- allvarlig lever- eller njursjukdom,
- samtidig vaccination mot gula febern (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Behandlingen med dakarbazin ska endast ges under överinseende av läkare med onkologisk erfarenhet som har tillgång till utrustning för regelbunden övervakning av kliniska, biokemiska och hematologiska effekter under och efter behandlingen.

Vid symtom på lever- eller njurfunktionsstörningar eller överkänslighetsreaktion ska behandlingen avbrytas omedelbart.

Om ocklusion av intrahepatiska vener uppstår, är fortsatt behandling med dakarbazin kontraindicerad. Observera att den behandlande läkaren ska vara medveten om en sällsynt men allvarlig komplikation under behandlingen som härrör från levernekros orsakad av ocklusion av intrahepatiska vener. Frekvent övervakning av leverns storlek, funktion och blodbildningen (speciellt eosinofiler) måste därför göras. I enstaka fall av misstänkt venocklusiv sjukdom har tidigt insättande av högdos kortikosteroid (t.ex. hydrokortison 300 mg/dag) med eller utan fibrinolytika som t.ex. heparin eller vävnadsplasminogenaktivator visat sig vara framgångsrikt (se avsnitt 4.8).

Långvarig användning kan förorsaka ackumulerad benmärgstoxicitet. Möjligheten att benmärgen undertrycks gör det nödvändigt att noggrant övervaka de vita och röda blodkropparnas samt trombocyternas antal. Hematopoietisk toxicitet kan kräva temporärt uppehåll eller avbrytande av behandlingen.

Om läkemedlet hamnar extravasalt vid intravenös administrering kan det resultera i vävnadsskada och svår smärta.

Samtidig användning med fenytoin ska undvikas eftersom reducerad absorption av fenytoin från magtarmkanalen kan predisponera patienten för konvulsioner (se avsnitt 4.5).

Dakarbazin är dessutom ett måttligt immunosuppressivt ämne. Administrering av levande (eller försvagade levande) vacciner till patienter med försvagat immunsystem till följd av behandling med cytostatika såsom dakarbazin kan leda till allvarliga och potentiellt fatala infektioner. Patienter som får behandling med dakarbazin får inte vaccineras med levande vacciner. Det rekommenderas vanligen att levande virusvacciner används med försiktighet efter avslutad kemoterapi och att hänsyn till patientens immunstatus tas, beroende också på sjukdomen och andra behandlingar. Om de finns tillgängliga kan inaktiverade vacciner användas.

Samtidig användning av fotemustin kan orsaka akut pulmonell toxicitet (andnödssyndrom hos vuxna) med eventuellt dödligt utfall. Fotemustin och dakarbazin ska inte användas samtidigt.

Alkohol och hepatotoxiska läkemedel ska undvikas under behandlingen med cytostatika.

Kontraceptiva åtgärder:

Män rekommenderas att vidta kontraceptiva åtgärder under behandlingen och 6 månader därefter (se avsnitt 4.6).

Pediatrisk population:

Dakarbazin rekommenderas inte till barn och ungdomar förrän ytterligare information finns tillgänglig.

Försiktighetsåtgärder vid hantering finns i avsnitt 6.6:

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av vaccin mot gula febern kontraindiceras eftersom det har förknippats med risk för livsfarlig systemisk sjukdom (se avsnitt 4.3).

Risken för trombos ökar vid maligna sjukdomar. Samtidig användning av antikoagulantia är därför vanlig. Om patienten ska få orala antikoagulantia måste INR kontrolleras oftare på grund av stor individuell variation av koagulation och på grund av eventuell interaktion mellan antikoagulantia och cytostatika.

Samtidig användning av fenytoin kan orsaka reducerad absorption av fenytoin från magtarmkanalen och kan predisponera patienten för konvulsioner (se avsnitt 4.4).

Immunisering med levande vacciner ska undvikas under behandling med dakarbazin på grund av risken för allvarliga och potentiellt dödliga infektioner. Det rekommenderas att levande vacciner används med försiktighet efter avslutad kemoterapi och att man avvaktar med vaccinering tills det har gått minst 3 månader efter den sista dosen av kemoterapi. Användning av ett inaktiverat vaccin rekommenderas om det finns tillgängligt (se även avsnitt 4.4).

Samtidig användning av cyklosporin (och i vissa fall takrolimus) måste övervägas noga eftersom dessa läkemedel kan leda till svår immunosuppression och lymfoproliferation.

Samtidig användning av fotemustin kan leda till akut pulmonell toxicitet (andnödssyndrom hos vuxna). Fotemustin och dakarbazin ska inte användas samtidigt. Dakarbazin får inte administreras tidigare än en vecka efter fotemustinadministrering.

Myelotoxiska interaktioner med andra benmärgstoxiska behandlingsmetoder (speciellt cytostatika och strålning) är möjliga.

Studier för att undersöka närvaro av fenotypisk metabolism har inte genomförts men hydroxylering av ursprungspreparatet till metaboliter med antitumoraktivitet har identifierats.

Dakarbazin metaboliseras av cytokrom P450 (CYP1A1, CYP1A2 och CYP2E1). Detta måste beaktas om andra läkemedel som metaboliseras av samma leverenzym ges samtidigt.

Dakarbazin kan förstärka effekterna av metoxypsoralen genom ljussensibilisering.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och amning:

Dakarbazin har påvisats vara mutagent, teratogent och carcinogent i djurstudier. Man måste anta att det finns en ökad risk för teratogena effekter hos människor. Dakarbazin är därför kontraindicerat både under graviditet och amning (se även avsnitt 4.3 och 4.4). Det är inte känt om dakarbazin passerar moderkakan eller distribueras till modersmjölk.

Kvinnor som kan bli gravida:

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen med dakarbazin.

Preventivmedel för män:

Män uppmanas att använda preventivmedel under och i 6 månader efter avslutad behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dakarbazin kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av dess biverkningar på centrala nervsystemet eller genom att framkalla illamående och kräkningar.

4.8 Biverkningar

Förekomst:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

De vanligaste rapporterade biverkningar är gastrointestinala besvär (anorexi, illamående och kräkningar) och störningar i blodet och lymfsystemet såsom anemi, leukopeni och trombocytopeni. De senare besvären är dosberoende och fördröjda med ett lägsta värde som oftast inträffar efter 3 till 4 veckor.

Organsystem	Förekomst		
	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Infektioner och infestationer		Infektioner	
Blodet och lymfsystemet	Anemi, leukopeni, trombocytopeni, benmärgs-suppression		Pancytopeni, agranulocytos
Immunsystemet			Anafylaktiska reaktioner, överkänslighetsreaktioner
Centrala och perifera nervsystemet			Huvudvärk, förvirring, letargi, kramper, ansiktsparestesier
Ögon		Dimsyn	Nedsatt syn
Blodkärl			Rodnad i ansiktet
Magtarmkanalen	Anorexi, illamående, kräkning		Diarré
Lever och gallvägar		Levertoxicitet	Levernekros på grund av venocklusiv sjukdom (VOD), Budd-Chiaris syndrom (med potentiellt dödlig utgång)
Njurar och urinvägar			Nedsatt njurfunktion, förknippad med förhöjt blodkreatinin och blodurea
Hud och subkutan vävnad		Alopeci, hyperpigmentering, ljuskänslighet, övergående utslag	Erytem, makulopapulärt exantem, urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Influensaliknande symtom, illamående	Irritation på administreringsstället
Undersökningar			Förhöjda leverenzymvärden, förhöjda transaminaser (ASAT, ALAT), förhöjt alkaliskt fosfatas, förhöjt laktatdehydrogenas (LDH)

Besvär i magtarmkanalen, exempelvis anorexi, illamående och kräkning, är vanliga och svåra. Diarré har sällan förekommit.

De frekvent observerade förändringarna i blodbilden (anemi, leukopeni, trombocytopeni) är dosberoende och fördröjda med ett lägsta värde som oftast inträffar efter 3 till 4 veckor. I sällsynta fall har pancytopeni och agranulocytos rapporterats.

Influensalika symtom med utmattning, frossa, feber och muskelsmärta observeras ibland under eller ofta några dagar efter dakarbazinbehandlingen. Dessa störningar kan återkomma vid nästa infusion.

Förhöjda leverenzymvärden (t.ex. alkaliskt fosfatas) har observerats sällan.

I sällsynta fall har levernekros orsakad av ocklusion av hepatiska vener (veno-ocklusiv leversjukdom) observerats efter att dakarbazin givits ensamt eller i kombinationsterapi. Vanligtvis inträffade syndromet under den andra behandlingscykeln. Symtomen inkluderade feber, eosinofili, buksmärtor, leverförstoring, gulsot och chock som förvärrades snabbt under några timmar eller dagar. Eftersom dödsfall har beskrivits är det ytterst viktigt att övervaka leverns storlek och funktion, samt att kontrollera blodbilden (speciellt eosinofiler). I enstaka fall av misstänkt venoocklusiv sjukdom har tidigt insättande av högdos kortikosteroid (t.ex. hydrokortison 300 mg/dag) med eller utan fibrinolytika som t.ex. heparin eller vävnadsplasminogenaktivator visat sig vara framgångsrikt (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Irritation på administreringsstället och en del av de systemiska biverkningarna tros vara resultat av bildandet av ljusdegradationsprodukter.

Nedsatt njurfunktion och ökade nivåer av ämnen som utsöndras i urinen i blodet är sällsynta.

Biverkningar i centrala nervsystemet som exempelvis huvudvärk, nedsatt syn, förvirring, sömnlighet och kramper kan förekomma i sällsynta fall. Parestesier och rodnad i ansiktet kan inträffa strax efter injektion.

Allergiska hudreaktioner såsom erytem, makulopapulärt exantem eller urtikaria är sällsynta. Alopeci, hyperpigmentering och ljuskänslighet i huden kan förekomma sällan. Anafylaktiska reaktioner har rapporterats i sällsynta fall.

Oavsiktlig injektion i vävnaden intill en ven förväntas ge lokal smärta och nekros.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till tillsynsmyndigheten inom landet:

webbadress: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea

4.9 Överdoser

De primärt förväntade komplikationerna vid överdosering är uttalad myelosuppression och slutligen benmärgsaplasi som kan vara fördröjd med upp till två veckor. Tiden för att nå miniminivåer för leukocyter och trombocyter kan vara 4 veckor. Även om överdos endast misstänks är en långvarig noggrann hematologisk övervakning nödvändig.

I samband med stora dakarbazindoser (> 850 mg/m²) har hypotoniepisoder observerats. Om hypotoni observeras rekommenderas stödjande behandling, såsom hydrering med 500 ml 0,9 % natriumkloridlösning.

Det finns inget känt motgift mot överdosering av dakarbazin. Därför måste speciell noggrannhet iaktas för att förhindra överdosering av detta läkemedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Alkylerande substanser, ATC-kod: L01AX04

Dakarbazin är ett cytostatiskt preparat. Den antineoplastiska effekten beror på en hämning av celltillväxten som är oberoende av celcykeln men beroende av hämning av DNA-syntesen. En alkyliserande effekt har också påvisats och andra cytostatiska mekanismer kan också påverkas av dakarbazin.

Dakarbazin anses inte ha en antineoplastisk effekt i sig själv. Emellertid omvandlas det snabbt via mikrosomal N-demetylering till 5-aminoimidazol-4-karboxamid och en metylkatjon, som tillskrivs läkemedlets alkyliserande effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös tillförel sprids dakarbazin snabbt till vävnaderna. Dess bindning till plasmaproteiner är 5 %. Kinetiken i plasma är bifasisk; den initiala (distributions-) halveringstiden är endast 20 minuter, medan den terminala halveringstiden är 0,5 - 3,5 timmar.

Dakarbazin har begränsad förmåga att korsa blod-hjärnbarriären; dess koncentrationer i cerebrospinalvätska rapporteras vara cirka 14 % av de koncentrationer som observeras i plasma.

Dakarbazin är inaktivt tills det metaboliseras i levern av cytokrom P450 och bildar de reaktiva N-demetylerade metaboliterna HMMTIC och MTIC. Detta katalyseras av CYP1A1, CYP1A2 och CYP2E1. MTIC metaboliseras ytterligare till 5-aminoimidazol-4-karboxamid (AIC). Dakarbazin metaboliseras huvudsakligen i levern genom både hydroxylering och demetylering, ungefär 20 - 50 % av läkemedlet utsöndras oförändrat av njurarna via tubulär sekretion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

På grund av sina farmakodynamiska egenskaper uppvisar dakarbazin mutagena, karcinogena och teratogena effekter, som är påvisbara i experimentella testsystem.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat och mannitol.

6.2 Inkompatibiliteter

Det bör observeras att dakarbazinlösning är inte blandbar med heparin, hydrokortison, L-cystein och natriumvätekarbonat.

Eftersom inga inkompatibilitetsstudier har gjorts får Dacarbazine Lipomed 500 mg och Dacarbazine Lipomed 1000 mg inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Hållbarhet av beredd lösning

Under användning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats föreligga under upp till 8 timmar vid rumstemperatur när lösningen är skyddad mot ljus, samt upp till fem dygn vid en temperatur på 2 - 8 °C och skyddad mot ljus. Från mikrobiologisk synpunkt ska lösningen användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstiden och -förhållandena före användningen på användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar i kylskåp (2 - 8 °C) skyddad mot ljus, om inte beredningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Hållbarhet av spädd infusionslösning

Under användning har kemisk och fysikalisk stabilitet visats föreligga under upp till 8 timmar vid rumstemperatur när lösningen är skyddad mot ljus, samt upp till fem dygn vid en temperatur på 2 - 8 °C och skyddad mot ljus. Från mikrobiologisk synpunkt ska lösningen användas omedelbart. Om den spädda infusionslösningen inte används omedelbart är förvaringstiden och förhållandena före användning på användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar i kylskåp (2 - 8 °C) skyddad mot ljus, om inte beredningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Från mikrobiologisk synpunkt rekommenderas att den totala förvaringstiden efter det produkten öppnats är högst 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 25 °C. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Beredd lösning ska också skyddas från ljus.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/utspädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dacarbazine Lipomed 500 mg och Dacarbazine Lipomed 1000 mg levereras som sterilt pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning, i injektionsflaskor av brunfärgat glas (hydrolytisk klass I) och förseglade med frystorkningproppar av bromobutylgummi. Injektionsflaskorna med Dacarbazine Lipomed 500 mg har gråa borttagbara aluminiumlock. Injektionsflaskorna med Dacarbazine Lipomed 1000 mg har röda borttagbara aluminiumlock. Injektionsflaskorna med Dacarbazine Lipomed 500 mg och Dacarbazine Lipomed 1000 mg är förpackade i kartonger där var och en innehåller en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekommendationer för säker hantering

Dakarbazin är ett antineoplastiskt ämne. Innan substansen används ska lokala anvisningar för cytostatika konsulteras. Endast utbildad personal får bereda dakarbazinlösningen, och som med all cytostatika ska försiktighetsåtgärder vidtas för att undvika att personalen exponeras. Hantering av cytostatika ska generellt undvikas under graviditet. Beredning av lösning för administrering ska utföras på härför avsedd plats och arbetet ska utföras över en avtvättbar bricka eller ett absorberade engångspapper med plastad baksida. Lämpliga skyddsglasögon, engångshandskar, munskydd och engångsförkläde ska användas. Sprutor och infusionsset ska monteras försiktigt för att undvika läckage (användning av Luer lock-fattningar rekommenderas).

Efter avslutat arbete ska alla exponerade ytor noggrant rengöras, och händer och ansikte ska tvättas.

I fall av spill ska personalen ta på sig handskar, munskydd, skyddsglasögon och engångsförkläde och torka upp det utspillda materialet med ett absorberande material som finns till hands på arbetsområdet för detta ändamål. Området ska därefter rengöras och allt kontaminerat material placeras i en påse eller behållare för cytotoxiskt avfall, eller inneslutas för förbränning.

Beredning av lösning för intravenös administrering

Dakarbazinlösning görs i ordning omedelbart före användning. Dakarbazin är känsligt för ljus. Under administreringen ska infusionskärlet och övrig infusionsutrustning skyddas mot dagsljus genom att t.ex. använda PVC-infusionsutrustning som inte släpper igenom ljus. Normala infusionsutrustningar ska svepas in med folier som inte släpper igenom UV-ljus.

Dacarbazine Lipomed 500 mg:

Först späds innehållet i en Dacarbazine Lipomed 500 mg-injektionsflaska under aseptiska betingelser med 50 ml vatten för injektionsvätskor. Lösningens densitet är 1,007 g/ml. Den nyligen beredda lösningen späds med 200 - 300 ml natriumklorid eller 5 % glukoslösning. Den beredda infusionslösningen (1,4 - 2,0 mg/ml) ges intravenöst under en period av 20 - 30 minuter.

Dacarbazine Lipomed 1000 mg:

Först späds innehållet i en Dacarbazine Lipomed 1000 mg-injektionsflaska under aseptiska betingelser med 50 ml vatten för injektionsvätskor. Lösningens densitet är 1,015 g/ml. Den nyligen beredda lösningen späds med 200 - 300 ml natriumklorid eller 5 % glukoslösning. Den beredda infusionslösningen (2,8 - 4,0 mg/ml) ges intravenöst under en period av 20 - 30 minuter.

Dacarbazine Lipomed 500 mg och Dacarbazine Lipomed 1000 är endast avsedda för engångsbruk. Den spädda infusionsvätskan ska kontrolleras visuellt och endast klar lösning som fri är från partiklar ska användas. Använd inte lösningen om det finns partiklar i den. Eventuellt överbliven lösning och lösning vars utseende synligt förändrats ska kasseras.

Beredda lösningar är klara och ljusgula. Spädda infusionsvätskor är klara och nästan färglösa.

Destruktion: Allt material som använts för spädning eller administrering ska kasseras enligt gällande anvisningar (förbränning).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
D-79576 Weil am Rhein
Tyskland
Telefonnummer: +49-7621-1693 472
Faxnummer: +49-7621-1693 474
E-post: lipomed@lipomed.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dacarbazine Lipomed 500 mg: 33932
Dacarbazine Lipomed 1000 mg: 33933

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

03.05.2017/10.02.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.08.2022