

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dacatic injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää dakarbatsiinia 100 mg tai 200 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai hyvin vaalean keltainen, huokoinen kuiva-aine.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dakarbatsiinihoidolle reagoivat pahanlaatuiset kasvaimet, kuten maligni melanooma, sarkoomat sekä Hodgkinin tauti.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus on yksilöllinen suhteutettuna muuhun samanaikaiseen hoitoon ja hoitotavoitteeseen. Usein on käytetty 5 tai 10 päivän hoitajaksoja, jolloin päivittäinen laskimoon annettu annos on 2–4,5 mg/kg (= 0,2–0,45 ml/kg injektiona). Viiden päivän hoitajaksoissa on käytetty 250 mg/m² (= 25 ml/m² injektiona) päivittäisiä annoksia. Hoitajaksojen välit ovat yksilölliset, mutta yleensä käytetään 3–4 viikon hoitotaukoja. Eräissä hoitotavoissa on käytetty vain yksittäistä suurta kerta-annosta. Dakarbatsiinia on annettu myös valtimoon.

Vakavassa maksan- tai munuaisten vajaatoiminnassa annoksen säätäminen tai pienentäminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset ja iäkkäät potilaat

Koska lapsilla tai vanhuksilla ei ole havaittu aikuisista poikkeavaa metaboliaa tai reaktiota dakarbatsiinille, ei päivittäisannoksen muuttaminen ole tarpeen. Lapsille ja vanhuksille lääkeaineen päivittäisannos määritellään painon (mg/kg) tai koon (mg/m²) mukaan vastaamaan aikuisten vakioannostusta.

Antotapa

Dakarbatsiini voidaan antaa joko laskimoinjektiona tai -infuusiona. Injektionmuodossa dakarbatsiini 100 mg liuotetaan 10 ml:aan ja 200 mg liuotetaan 20 ml:aan steriiliä, lääkeruiskeisiin käytettävää vettä. Lopullisen liuoksen lääkeainepitoisuus on 10 mg/ml. Tarvittava lääkemäärä injisoidaan 1–2 minuutin aikana. Infuusiota varten lisätään tarvittava määrä dakarbatsiinivesiliuosta (10 mg/ml) 50–250 ml:aan fysiologista keittosuola- tai 5 % glukoosiliuosta ja infusoidaan laskimonsisäisesti 15–30 minuutin aikana (ks. myös kohta 6.6).

Ruiskutettaessa liuosta on ehdottomasti varmistauduttava, ettei liuosta joudu suonen ulkopuolelle tästä aiheutuvan kovan kivun ja kuduskuoliovaaran vuoksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus ja imetys
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Luuydinsuppressio.

Dakarbatsiinihoitoa saavia potilaita ei pidä rokottaa elävällä rokotteella. Hoidon päättymisen jälkeen pitää olla vähintään kolmen kuukauden tauko, ennen kuin potilas voidaan rokottaa elävällä rokotteella (ks. myös kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dakarbatsiinihoito voidaan antaa vain sairaalaolosuhteissa mahdollisten vakavien hematologisten tai maksan tai munuaisiin kohdistuvien toksisten vaikutusten vuoksi sekä vakavien ruoansulatuskanavan reaktioiden vuoksi. Hoidon tulee tapahtua solusalpajahoidoista kokemusta omaavan lääkärin valvonnassa. Dakarbatsiinihoidon aikana tulee verenkuvaa seurata.

Aihiolääkkeenä dakarbatsiini aktivoituu entsyymaattisesti maksassa ja erittyi suureksi osaksi muuttumattomana munuaisten kautta. Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla lääkeaineen eliminaatio on hidastunut. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa lääkeainetta potilaille, joilla on vakava maksan- tai munuaisten vajaatoiminta.

Ruoan saannin rajoittaminen 4–6 tuntia ennen hoitoa saattaa vähentää potilailla usein ilmenevää pahoinvointia ja oksentelua. Pahoinvoinnin oireita voidaan lievittää antiemeeteillä.

Laskimonsisäisen annostelun yhteydessä tulee varmistua, ettei liuosta joudu suonen ulkopuolelle tästä aiheutuvien kudusvaurioiden ja kivun vuoksi. Valmisteen joutumista iholle tai silmiin on varottava. Joidenkin asiantuntijoiden mukaan dakarbatsiinin aiheuttamia haittavaikutuksia voidaan vähentää, jos valmis lääkeliuos suojataan valolta ennen laskimoon ruiskutusta (ks. kohta 5.1 ja 6.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dakarbatsiini metaboloituu sytokromi P450 (CYP1A1, CYP1A2 ja CYP2E1) kautta. Mahdolliset yhteisvaikutukset tulee ottaa huomioon annosteltaessa dakarbatsiinia samanaikaisesti kyseisiä entsyymejä inhiboivien/indusoivien lääkeaineiden kanssa.

Allopurinoli, merkaptopuriini ja atsatiopriini. Dakarbatsiini voi estää ksantiinioksidaasia ja näin lisätä samanaikaisesti annetun allopurinolin, merkaptopuriinin tai atsatiopriinin vaikutuksia ja toksisuutta.

Aldesleukiini. Yliherkkyysreaktiota on ilmennyt, kun potilaille on annettu jaksoittain yhdistelmähoitona aldesleukiinia (suurina annoksina) ja dakarbatsiinia. Punoitusta, kutinaa ja hypotensiota on ilmennyt tuntien sisällä kemoterapiasta.

Kuolemaan johtavaa tuumorilyysioireyhtymää on ilmennyt, kun sisplatiinin, vinblastiinin ja dakarbatsiinin yhdistelmää on käytetty samanaikaisesti aldesleukiinin kanssa.

Siklosporiini. Vaikka dakarbatsiinin oma immunosuppressiivinen vaikutus on hyvin vähäinen, lääkeaine saattaa lisätä siklosporiinin aiheuttamaa immunosuppressiota ja lymfoomariskiiä.

Elävät rokotteet. Dakarbatsiinihoitoon sekä usein myös jo itse perustautiin saattaa liittyä immuunivasteen heikentymistä, mikä altistaa elävien rokotteiden aiheuttamille vakaville systeemi-infektioille (ks. myös kohta 4.3).

Fenobarbitaali ja fenytoiini. Maksan mikrosomaalista entsyymijärjestelmää indusoivat lääkeaineet,

kuten fenobarbitaali ja fenytoiini, voivat nopeuttaa dakarbatsiinin eliminaatiota.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Dakarbatsiini on potentiaalisesti teratogeeninen, joten sitä ei pidä käyttää raskauden aikana.

Naisen syöpähoitojen jälkeen suositellaan yleensä ainakin kahden vuoden varoaikaa ennen raskauden yrittämistä, mutta tilanne on harkittava tapauskohtaisesti.

Haitalliset sikiövaikutukset isän kautta ovat mahdollisia, koska solunsalpaajahoito voi muuttaa siittiöiden, esi- ja alkusiittiöiden ja itusolujen perimää. Syövän hoitoon käytettävien annosten kohdalla suositellaan mahdollisuuksien mukaan 2 vuoden varoaikaa.

Imetys

Dakarbatsiini on kontraindisoitu myös rintaruokinnan aikana, koska dakarbatsiini erittyy ihmisen rintamaitoon pitoisuuksina, joiden katsotaan voivan aiheuttaa haittaa imeväselle.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dakarbatsiinin akuutit haittavaikutukset, pahoinvointi ja oksentelu, saattavat häiritä ajokykyä tai koneiden käyttökykyä ensimmäisen 24 tunnin aikana lääkkeen antamisesta.

Dakarbatsiinilla ei tiedetä olevan vaikutuksia, jotka merkittävästi häiritsevät ajokykyä tai koneiden käyttökykyä hoitojen välillä.

4.8 Haittavaikutukset

Ilman asianmukaista pahoinvoinnin estolääkitystä dakarbatsiini aiheuttaa noin 90 %:lle potilaista pahoinvointia ja oksentelua, jotka alkavat yleensä 3–4 tuntia lääkkeenannosta ja jatkuvat tavallisesti 1–12 tunnin ajan. Myös ruokahaluttomuus on yleistä. Yleisiä ovat myös hematologiset vaikutukset, kuten lievähkö leukopenia ja trombosytopenia, joita esiintyy n. 30–50 %:lla potilaista tavallisesti 2–4 viikkoa viimeisen lääkeannoksen jälkeen. Suurilla annoksilla hematologiset muutokset voivat olla vakavia.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: Yleinen ($\geq 1/100$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($< 1/1\,000$ mukaan lukien yksittäiset raportit).

| | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen |
|------------------------|---|-------------------|---|
| Veri ja imukudos | Leukopenia ¹⁾ , trombosytopenia ¹⁾ , anemia | | Pansytopenia, agranulosytoosi |
| Immuunijärjestelmä | | | Anafylaksia |
| Hermosto | | | Kasvojen tuntohäiriöt, keskushermosto-oireet (heikentynyt näkökyky, kouristukset, päänsärky, sekavuus, letargia, pahanolontunne) |
| Verisuonisto | | Kasvojen punoitus | |
| Ruuan sulatus-elimistö | Ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu | | Ripuli |

| | | | |
|---|--|---|--|
| Maksa ja sappi | | | Maksavauriot ³⁾ |
| Iho ja ihon- alainen kudus | | Hiustenlähtö, hyperpigmentaatio | Valoherkkyys, eryteema, eksanteema, urtikaria |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | Munuaisten vajaatoiminta |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Influenssan kaltaiset oireet ²⁾ | Injektiokohdan kipu/ärsytys |
| Tutkimukset | | | Transaminaasientsyymien (AST, ALT), alkalisen fosfataasin ja LDH:n pitoisuuksien palautuva nousu |

1) Leukopenia ja trombositopenia voivat vakavimmillaan olla hengenvaarallisia. Mahdollisen luuydinsuppression vuoksi verenkuvaa tulee seurata hoidon aikana. Joissakin tapauksissa hematologiset muutokset voivat johtaa dakarbatsiinihoidon väliaikaiseen keskeyttämiseen.

2) Influenssan kaltaiset oireet (kuume, lihaskivut ja pahoinvointi) ilmaantuvat n. 7 päivän kuluttua hoitojaksosta ja kestävät 7–21 päivän ajan.

3) Kuolemaan johtavia maksavaurioita, joihin liittyy maksalaskimotukos ja maksasolunekroosi on raportoitu yksittäistapauksina. Maksavaurioita on esiintynyt eniten silloin, kun dakarbatsiini on yhdistetty muihin antineoplastisiin lääkeaineisiin, mutta sitä on raportoitu myös dakarbatsiini-monoterapian yhteydessä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksista on rajallisesti julkaistua tietoa. Yliannostuksen oireet ovat todennäköisesti samoja kuin hoitoon liittyvät haittavaikutukset, mutta laajemmassa mittakaavassa. Vakavan yliannostuksen toksiset vaikutukset kohdistuvat todennäköisimmin ensisijassa luuytimeen, joten verenkuvan tiheä seuranta on tarpeen. Lääkeaineelle ei ole olemassa antidoottia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut alkyloivat lääkeaineet, ATC-koodi: L01AX04.

Dakarbatsiini on solusalpaaja, joka rakenteellisesti muistuttaa puriiniemässiinteesin esiasetta, 5-aminoimidatsoli-4-karboksiamidia. Dakarbatsiinin vaikutusmekanismi ei ole täysin selvillä. Lääkeaine

muuttuu varsinaiseen aktiiviseen alkyloivaan muotoonsa maksassa sytokromi P-450 systeemin katalysoiman N-demetylaatioreaktion kautta. Dakarbatsiinin metaboliittista, joka toistaiseksi on tuntematon, syntyy edelleen alkyloivaa metyylikarboniumionia. Dakarbatsiinihoidon vaikutuksesta DNA-synteesi sekä erityisesti RNA- sekä proteiinisynteesi estyvät. Dakarbatsiinillä lienee myös antimetaboliittien kaltaisia DNA-synteesiä estäviä vaikutuksia. Dakarbatsiinin solua salpaava vaikutus ei ole faasispesifinen. Lääkeaineen aiheuttama solukuolema on luonteeltaan hidas. Ihmisellä lääkeaineen immunosuppressiivinen vaikutus on vähäinen. Melanooman hoidossa dakarbatsiininoterapialla saavutetaan suotuisa hoitovaste n. 20 %:lla potilaista. Sarkoomien hoidossa dakarbatsiinia on käytetty yksinään sekä kombinoituna muiden solusalpaajien kanssa. Hodgkinin taudissa käytetään kombinaatiohoitoa, jossa dakarbatsiinia annetaan yhdessä doksorubisiinin, bleomysiinin ja vinkablastiinin kanssa (ABVD).

Valon vaikutuksesta dakarbatsiini hajoaa helposti 5-diatsoimidatsoli-4-karboksiamidiksi ja dimetyyliamiiniksi. 5-diatsoimidatsoli-4-karboksiamidikin saattaa estää DNA-synteesiä, mutta tällä ei todennäköisesti ole vaikutusta dakarbatsiinin sytotoksiseen aktiivisuuteen. Valoreaktion seurauksena syntyvän hajoamistuotteen on kuitenkin ajateltu liittyvän dakarbatsiinin aiheuttamaan paikalliseen kipuun injektio kohdassa sekä lääkeaineesta johtuviin systeemisiin ongelmiin.

5.2 Farmakokineetiikka

Dakarbatsiini imeytyy suun kautta otettuna huonosti, minkä takia lääkeaine tulee antaa parenteraalisesti. Laskimonsisäisesti injisoidun lääkeaineen maksimipitoisuudet ovat annoksesta riippuen vaihdelleet välillä 4–8 µg/ml. Dakarbatsiinin jakautumistilavuus on 1,49 l/kg. Noin 5 % lääkeaineesta on sitoutuneena plasman proteiineihin. Dakarbatsiinin pitoisuudet selkäydinnesteessä ovat n. 14 % plasmapitoisuuksista. Dakarbatsiini metaboloituu merkittävästi maksan kautta. Päämetaboliitti on 5-amino-4-imidatsolikarboksamidi (AIC). Dakarbatsiinin eliminaatio näyttää noudattavan kaksitilamallia; jakautumisvaiheen puoliintumisaika ($T_{1/2\alpha}$) on n. 3 minuuttia ja eliminaatiovaiheen puoliintumisaika ($T_{1/2\beta}$) keskimäärin 40 minuuttia. Lääkeaineen kokonaispuhdistuma on n. 15 ml/kg/min ja munuaispuhdistuma n. 7 ml/kg/min. Noin puolet dakarbatsiiniannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan tubulaarisen sekreetin kautta 6 tunnin sisällä lääkkeenannosta, pieni osa myös AIC-metaboliittina. Eliminaatio on hidastunut maksan ja munuaisten vajaa-toiminnassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisissä eläinkokeissa dakarbatsiinilla on todettu teratogeenisia ja karsinogeenisia vaikutuksia. Rotilla dakarbatsiini on lisännyt raskauden keskenmenoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti
Mannitoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä. Pidä pakkaus ulkopakkauksessa, koska valmiste on herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

100 mg: 24 ml ruskea lasinen injektiopullo, elastomeerinen halobutyylisuljin ja alumiinikorkki; pakkaus: 1 x 100 mg.

200 mg: 32 ml ruskea lasinen injektiopullo, elastomeerinen halobutyylisuljin ja alumiinikorkki; pakkaus: 1 x 200 mg.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Dacatic 100 mg liuotetaan 10 ml:aan, Dacatic 200 mg liuotetaan 20 ml:aan steriiliä, injektionesteisiin käytettävää vettä. Valmistettua vesiliuosta (10 mg/ml) injisoidaan tarvittava määrä laskimonsisäisesti n. 2 minuutin kuluessa. Infuusiota varten lisätään tarvittava määrä valmistettua dakarbatsiinivesiliuosta (10 mg/ml) 50–250 ml:aan 0,9 % fysiologista keittosuolaliuosta tai 5 % glukoosiliuosta.

Steriiliin lääkeruiskeisiin käytettävään veteen liuotettu dakarbatsiini säilyy 24 tuntia jääkaapissa tai 8 tuntia huoneenlämmössä, valolta suojattuna. Dakarbatsiinivesiliuos lisättynä infuusionesteeseen tulee käyttää välittömästi.

Dakarbatsiini on hyvin valoherkkä lääkeaine ja se tulee huolellisesti suojata valolta. Annostuksen aikana kaikki annosteluvälineet tulee suojata mahdollisimman hyvin valolta ja valoa läpäisemättömien välineiden käyttöä suositellaan.

Dakarbatsiinkuiva-aineen ja liuosten käsittelyssä ja annostelemisessa tulee noudattaa erityistä varovaisuutta aineen toksisuuden vuoksi. Suojakäsineitä tulee käyttää. Jos kuiva-ainetta tai valmista liuosta joutuu iholle tai limakalvoille, kosketuksiin joutunut alue tulee välittömästi huuhdella runsaalla vedellä huolellisesti.

Käyttämätön valmiste tai jäte on toimitettava apteekkiin tai ongelmajätelaitokselle hävitettäväksi.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9484

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.5.1987
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.8.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.4.2015