

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dacarbazine medac 100 mg Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten
Dacarbazine medac 200 mg Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten
Dacarbazine medac 500 mg Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
Dacarbazine medac 1000 mg Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi yhden annoksen Dacarbazine medac 100 mg -injektiopullo sisältää 100 mg dakarbatsiinia (dakarbatsiinisitraattina, joka muodostuu in situ).

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen Dacarbazine medac 100 mg sisältää 10 mg/ml dakarbatsiinia (ks. kohta 6.6).

Yksi yhden annoksen Dacarbazine medac 200 mg -injektiopullo sisältää 200 mg dakarbatsiinia (dakarbatsiinisitraattina, joka muodostuu in situ). Käyttökuntoon saattamisen jälkeen Dacarbazine medac 200 mg sisältää 10 mg/ml dakarbatsiinia (ks. kohta 6.6).

Yksi yhden annoksen Dacarbazine medac 500 mg -injektiopullo sisältää 500 mg dakarbatsiinia (dakarbatsiinisitraattina, joka muodostuu in situ). Käyttökuntoon saattamisen ja lopullisen laimentamisen jälkeen Dacarbazine medac 500 mg sisältää 1,4–2,0 mg/ml dakarbatsiinia (ks. kohta 6.6).

Yksi yhden annoksen Dacarbazine medac 1000 mg -injektiopullo sisältää 1000 mg dakarbatsiinia (dakarbatsiinisitraattina, joka muodostuu in situ). Käyttökuntoon saattamisen ja lopullisen laimentamisen jälkeen Dacarbazine medac 1000 mg sisältää 2,8–4,0 mg/ml dakarbatsiinia (ks. kohta 6.6).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Dacarbazine medac 100 mg: Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten.
Dacarbazine medac 200 mg: Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten
Dacarbazine medac 500 mg: Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
Dacarbazine medac 1000 mg: Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
Dacarbazine medac on valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dacarbazine medac on tarkoitettu potilaiden, joilla on metastasoitunut maligni melanooma, hoitoon.

Muita Dacarbazine medac -valmisteen käyttöaiheita osana yhdistelmäsolunsalpaajahoitoa ovat

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Dakarbatsiinia saavat käyttää vain lääkärit, joilla on kokemusta joko onkologiasta tai hematologiasta.

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

Maligni melanooma

Dakarbatsiinia voidaan antaa yhden lääkkeen annoksena, jonka koko on 200–250 mg kehon pinta-alan neliometriä (m²) kohden. Annos annetaan kerran vuorokaudessa laskimonsisäisenä injektiona 5 päivänä 3 viikon välein. Vaihtoehtona laskimonsisäiselle bolusinjektioille dakarbatsiinia voidaan antaa lyhytkestoisena infuusiona (15–30 minuuttia). Lääkeainetta on myös mahdollista antaa 850–1000 mg kehon pinta-alan neliometriä (m²) kohden ensimmäisenä päivänä ja tämän jälkeen kerran 3 viikossa laskimoinfuusiona.

Hodgkinin tauti

Dakarbatsiinia annetaan vuorokausiannoksena, jonka koko on 375 mg kehon pinta-alan neliometriä (m²) kohden. Se annetaan laskimoon 15 päivän välein yhdessä doksorubisiin, bleomysiinin ja vinblastiinin kanssa (ABVD-hoito).

Aikuisten pehmytkudossarkooma

Aikuisten pehmytkudossarkoomatapauksissa dakarbatsiinia annetaan vuorokausiannoksena, jonka koko on 250 mg kehon pinta-alan neliometriä (m²) kohden. Annos annetaan laskimoon (päivät 1–5) yhdessä doksorubisiin kanssa 3 viikon välein (ADIC-hoito).

Dakarbatsiinihoidon aikana verisolujen määrää on seurattava jatkuvasti, samoin kuin maksan ja munuaisten toimintaa. Koska vaikeat ruoansulatuselimistön reaktiot ovat yleisiä, antiemeettisiä ja tukevia toimenpiteitä suositellaan. Koska vaikeita gastrointestinaalisia ja hematologisia häiriöitä voi esiintyä, erittäin huolellinen hyötyjen ja riskien analyysi on tehtävä ennen jokaista dakarbatsiinihoitokuuria.

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 kudossarkoomassa hoidon kesto määräytyy tehon ja yksittäisen potilaan sietokyvyn perusteella.

Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Jo 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. Annosten pienentämisestä ei kuitenkaan voida tällä hetkellä antaa vahvistettuja suosituksia.

Ikäkkäät

Koska kokemus ikäkkäistä potilaista on niukkaa, erityisohjeita käytöstä ikäkkäille potilaille ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Dakarbatsiinin turvallisuutta ja tehoa alle 15 vuoden ikäisten lasten/nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Erityisiä suosituksia dakarbatsiinin käytöstä pediatrialle potilaille ei voida antaa ennen lisätietojen saamista.

Antotapa

Ennen lääkkeen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Dakarbatsiini on herkkä valolle. Kaikki käyttövalmiiksi saatetut valmisteet on suojattava valolta asianmukaisesti myös antamisen aikana (valolta suojaava infuusiosetti). Injektion/infuusion antamisen aikana on oltava huolellinen, ettei valmistetta tihku kudoksiin, koska tämä aiheuttaa paikallista kipua ja kudosaaurioita. Jos tihkumista esiintyy, injektio/infuusio on lopetettava välittömästi, ja annoksesta jäljelle jäänyt osa on annettava toiseen laskimoon.

Syömisen välttämistä ennen dakarbatsiinin antamista suositellaan, jotta pahoinvointi ja oksentelu eivät olisi niin vaikeita. Eritteitä ja oksennusta on käsiteltävä varoen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Antonopeus

Annokset, jotka ovat kooltaan enintään 200 mg/m², voidaan antaa hitaana laskimonsisäisenä injektiona. Suuremmat annokset (200–850 mg/m²) on annettava laskimoinfusiona 15–30 minuutin kuluessa.

Laskimon avoimuus on suositeltavaa testata ensin 5–10 ml:lla 0,9 %:n vahvuista natriumkloridia tai 5 %:n vahvuista glukoosiliuosta infuusiota varten. Samoja liuoksia on käytettävä infuusion jälkeen letkuun jääneen lääkevalmisteen huuhtelemiseen.

Kun 100 mg:n ja 200 mg:n dakarbatsiinivalmisteet on saatettu käyttövalmiiksi injektioneesteisiin käytettävällä vedellä, mutta niitä ei ole laimennettu edelleen 0,9 %:n vahvuisella natriumkloridi- tai 5 %:n glukoosiliuoksella infuusiota varten, ne ovat hypo-osmolaarisia (noin 100 mOsmol/kg), ja ne on sen vuoksi annettava hitaana injektiona laskimoon esimerkiksi 1 minuutin kuluessa, eikä nopeana laskimonsisäisenä boluksena muutaman sekunnin kuluessa.

4.3 Vasta-aiheet

Dakarbatsiini on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- raskaus tai imetys (ks. kohta 4.6)
- leukopenia ja/tai trombosytopenia
- vaikea maksa- tai munuaissairaus
- samanaikainen keltakuumerokote tai samanaikainen fotemustiinin käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Dakarbatsiinia on suositeltavaa antaa vain onkologiaan erikoistuneen lääkärin valvonnassa, kun lääkrillä on mahdollisuus seurata säännöllisesti hoidon klinisiä, 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-okklusiivinen 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-okklusiivisissa tapauksissa 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.

Lääkevalmisteen tihkuminen kudoksiin laskimonsisäisen annon aikana voi aiheuttaa kudosaivourioita ja vaikeaa kipua.

Samanaikaista fenytoiinin käyttöä on vältettävä, koska fenytoiinin ruoansulatuskanavasta imeytymisen väheneminen voi aiheuttaa kouristuskohtauksia (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. Inaktivoituja rokotteita voidaan käyttää, jos niitä on saatavilla.

Hepatotoksisia lääkevalmisteita ja alkoholia on vältettävä solunsalpaajahoidon aikana.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ ehkäisy miehillä ja naisilla

Dakarbaatsiinin genotoksisen potentiaalın vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Dacarbazine medac -hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Miesten on suositeltavaa käyttää tehokasta ehkäisyä ja välttää lapsen siirtämistä Dacarbazine medac -hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskautta harkitsevien potilaiden tulisi hakeutua perinnöllisyysneuvontaan ehkäisyyn käytön jälkeen (ks. kohta 4.6).

Pediatriset potilaat

Dakarbaatsiinin käyttö pediatrisille potilaille ei ole suositeltavaa, ennen kuin lisätietoja on saatavilla.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet ennen lääkkeen käsittelyä huomioon otettavista varotoimista.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

Dakarbaatsiini voi tehostaa metoksisporaleenin vaikutuksia valoherkistyksen takia.

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

Samanaikaista elävien heikennettyjen rokotteiden antamista on vältettävä, koska niihin liittyy systeemisen, mahdollisesti kuolemaan johtavan sairauden riski. Riski on suurempi potilailla, joiden sairaus on jo aiheuttanut immunosuppression. Inaktivoitujen rokotteiden käyttäminen on suositeltavaa, jos sellainen on saatavilla (poliomyeliitti, ks. myös kohta 4.4).

Koska tromboosiriski kasvaa kasvainsairauksien yhteydessä, samanaikaisen antikoagulanttihoitoon 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 voi aiheuttaa fenytoiinin ruoansulatuskanavasta imeytymisen vähenemistä ja altistaa potilaan kouristuskohtauksille (ks. kohta 4.4).

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

Samanaikainen fotemustiinin käyttö voi aiheuttaa akuutin keuhkotoksisuuden (aikuisten hengitysvaikeusoireyhtymä). Fotemustiinia ja dakarbaatsiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti. Dakarbaatsiinia saa käyttää vain yli viikon kuluttua fotemustiinin antamisesta.

4.6 Helelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Dakarbatsiinin on osoitettu olevan mutageeninen, teratogeeninen ja karsinogeeninen eläimille. Siten on oletettava, että ihmisiin kohdistuu teratogeenisten vaikutusten suurentunut riski. Tästä syystä Dacarbazine medac on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ ehkäisy miehillä ja naisilla

Dakarbatsiinin genotoksisen potentiaalin vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Dacarbazine medac -hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on suositeltavaa käyttää tehokasta ehkäisyä ja välttää lapsen siittämistä Dacarbazine medac -hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Imetys

Dacarbazine medac on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3). Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö dakarbatsiini/metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Dakarbatsiinin genotoksisen potentiaalin vuoksi potilaita on kehotettava pyytämään neuvoja hedelmällisyyden säilyttämisen vaihtoehtoista ennen dakarbatsiinihoidon aloittamista. Dakarbatsiinihoidon jälkeen raskautta suunnittelevia potilaita on kehotettava hakeutumaan perinnöllisyysneuvontaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dacarbazine medac -valmisteella on vähäinen 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 ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

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

Infektiot	<u>Melko harvinainen</u> Infektiot
Veri ja imukudos	<u>Yleinen</u> Anemia, leukopenia, trombosytopenia <u>Harvinainen</u> Pansytopenia, agranylozytoosi
Immuunijärjestelmä	<u>Harvinainen</u> Anafylaktiset reaktiot
Hermosto	<u>Harvinainen</u> Päänsärky, huonontunut näkökyky, sekavuus, letargia, kouristuskohtaukset, kasvojen parestesia
Verisuonisto	<u>Harvinainen</u> Kasvojen punoitus

Ruoansulatuselimistö	<u>Yleinen</u> Anoreksia, pahoinvointi, oksentelu <u>Harvinainen</u> Ripuli
Maksa ja sappi	<u>Harvinainen</u> Maksanekroosi, joka johtuu maksan veno-okklusiivisesta taudista (VOD), (mahdollisesti kuolemaan johtava) Budd-Chiarin oireyhtymä
Munuaiset ja virtsatiet	<u>Harvinainen</u> Munuaisten toiminnan heikkeneminen
Iho ja ihonalainen kudos	<u>Melko harvinainen</u> Alopesia, hyperpigmentaatio, valoherkkyys <u>Harvinainen</u> Eryteema, makulopapulaarinen eksanteema, urtikaria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<u>Melko harvinainen</u> Flunssaa muistuttavat oireet <u>Harvinainen</u> Antopaikan ärsytys
Tutkimukset	<u>Harvinainen</u> Maksaentsyymien lisääntyminen (esim. alkalinen fosfataasi, ASAT, ALAT), laktaattidehydrogenaasin (LDH) lisääntyminen, veren kreatiniinin ja urean lisääntyminen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Usein havaitut verenkuvan muutokset (anemia, leukopenia, trombositopenia) ovat annoskohtaisia ja viivästyneitä, ja aallonpohja savutetaan usein vasta 3–4 viikon kuluttua.

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

Kun dakarbatsiinia on annettu yksiläkehoitona tai yhdistelmähoitona, on havaittu harvoin maksan nekroosia maksan sisäisten laskimoiden tukkeutumisen (maksan veno-okklusiivinen tauti, Budd-Chiarin oireyhtymä) vuoksi. 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 kuvan ja toiminnan sekä verenkuvan (erityisesti eosinofiilien) säännöllinen seuranta on erityisen tärkeää.

Yksittäisissä epäillyissä veno-okklusiotauditapauksissa 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.

Kasvojen tuntohäiriöitä ja punoitusta voi esiintyä pian injektion antamisen jälkeen.

Ihon allergisia reaktioita, kuten eryteemaa, makulopapulaarista eksanteemaa tai urtikariaa esiintyy harvoin.

Tahattomien paravenoosisten injektoiden odotetaan aiheuttavan paikallista kipua ja nekroosia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten 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

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01AX04

Vaikutusmekanismi

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

Dakarbatsiinin itsessään ei katsota vaikuttavan neoplastisesti. Mikrosomaalisen N-demetylaation avulla se muuntuu nopeasti 5-amino-imidatsoli-4-karboksamidiksi ja metyylikationiksi, joka on vastuussa lääkevalmisteen alkyloivista vaikutuksista.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Laskimoon annon jälkeen dakarbatsiini jakautuu nopeasti verisuonistosta 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.

Biotransformaatio

Dakarbatsiini on inaktiivinen, kunnes maksan sytokromi P450 metaboloii sen reaktiiviseksi N-demetyloidiksi HMMTIC- ja MTIC-muodoiksi. Katalysaattoreina toimivat CYP1A1, CYP1A2 ja CYP2E1. MTIC metaboloituu edelleen 5-aminoimidatsoli-4-karboksamidiksi (AIC).

Eliminaatio

Dakarbatsiini metaboloituu pääasiassa maksassa sekä hydrakysylaatiolla että demetylaatiolla. Noin 20–50 % erittyy muuttumattomana munuaisista munuaistubuluserityksen 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

Sitruunahappo (vedetön) ja mannitoli.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Dakarbatsiini on kemiallisesti yhteensopimaton hepariinin, hydrokortisonin, L-kysteinin ja natriumvetykarbonaatin kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatetun Dacarbazine medac 100 mg, 200 mg, 500 mg, ja 1 000 mg -liuksen käyttöaika:
Käyttökuntoon saatetun liuksen on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 48 tuntia lämpötilassa 2–8 °C, kun se on suojattu valolta. Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Käyttökuntoon saatettua liuosta ei saa tavallisesti säilyttää yli 24 tuntia pidempään 2–8 °C:ssa, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon kontrolloiduissa ja hyväksytyissä aseptisissä olosuhteissa.

Käyttökuntoon saatetun ja edelleen laimennetun Dacarbazine medac 100 mg, 200 mg, 500 mg, ja 1000 mg -liuksen käyttöaika:

Kemiallisen ja fysikaalisen käyttöstabiiliuden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa, valolta suojattuna ja polyeteeniastiassa tailaspullossa säilytettynä. Käyttökuntoon saatettu liuos tulee laimentaa heti kun tuote on täysin liennut. Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu ja edelleen laimennettu liuos on käytettävä välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Dacarbazine medac 100 mg ja 200 mg toimitetaan steriilinä injektio-/infuusiokuiva-aineena liuosta varten yhden annoksen injektio-pulloissa, jotka on valmistettu keltaisesta lasista (tyyppi I, Ph.Eur.) ja suljetaan butyylikumitulpilla. Yksi Dacarbazine medac 100 mg tai 200 mg -pakkaus sisältää 10 injektio-pulloa.

Dacarbazine medac 500 mg ja 1000 mg toimitetaan steriilinä infuusiokuiva-aineena yhden annoksen injektio-pulloissa, jotka on valmistettu keltaisesta lasista (tyyppi I, Ph.Eur.) ja suljetaan butyylikumitulpilla. Yksi Dacarbazine medac 500 mg tai 1000 mg -pakkaus sisältää yhden injektio-pullon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Suosituksia turvalliseen käsittelyyn

Dakarbatsiini on antineoplastinen aine. Tarkista paikalliset sytotoksisia aineita koskevat suositukset ennen aloittamista.

Vain koulutettu henkilökunta saa avata dakarbatsiinipakkauksen, 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 yläpuolella. Soveltuvia silmäsuojia, kertakäyttöisiä käsineitä, kasvomaskia ja kertakäyttöistä esiliinaa on käytettävä. Ruiskut ja infuusiosetit on koottava varovasti vuotojen välttämiseksi (Luer lock -liitinten käyttöä suositellaan).

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

Jos ilmenee vuotoa, käyttäjien on puettava päälleen käsineet, kasvomaski, silmäsuojaimet ja kertakäyttöinen esiliina ja pyyhittävä vuotanut aine imukykyisellä materiaalilla, jota on alueella saatavilla 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 folioon.

a) Dacarbazine medac 100 mg -valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen:

Siirrä 10 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä aseptisesti injektiopulloon ja ravista, kunnes liuos on muodostunut. Tämä juuri valmistettu liuos, joka sisältää 10 mg/ml dakarbatsiinia (liuoksen tiheys: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$), annetaan hitaana injektiona.

Kun Dacarbazine medac 100 mg valmistetaan laskimoinfuusiota varten, juuri valmistettu liuos laimennetaan 200–300 ml:lla 0,9 % natriumkloridi- tai 5 % glukoosiliuosta infuusiota varten. Tämä liuos annetaan lyhyenä infuusiona 15–30 minuutin aikana.

b) Dacarbazine medac 200 mg -valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen:

Siirrä 20 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä aseptisesti injektiopulloon ja ravista, kunnes liuos on muodostunut. Tämä juuri valmistettu liuos, joka sisältää 10 mg/ml dakarbatsiinia (liuoksen tiheys: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$), annetaan hitaana injektiona.

Kun Dacarbazine medac 200 mg valmistetaan laskimoinfuusiota varten, juuri valmistettu liuos laimennetaan 200–300 ml:lla 0,9 % natriumkloridi- tai 5 % glukoosiliuosta infuusiota varten. Tämä liuos annetaan lyhyenä infuusiona 15–30 minuutin aikana.

c) Dacarbazine medac 500 mg -valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen:

Siirrä 50 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä aseptisesti injektiopulloon ja ravista, kunnes liuos on muodostunut. Muodostunut liuos, joka sisältää 10 mg/ml dakarbatsiinia (liuoksen tiheys: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$), on laimennettava edelleen 200–300 ml:lla 0,9 % natriumkloridi- tai 5 % glukoosiliuosta infuusiota varten. Tämä infuusioliuos, joka sisältää 1,4–2,0 mg/ml dakarbatsiinia, on valmis laskimoinfuusiona annettavaksi, ja se on annettava 20–30 minuutin ajanjakson kuluessa.

d) Dacarbazine medac 1000 mg -valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen:

Siirrä 50 ml injektioneesteisiin käytettävää vettä aseptisesti injektiopulloon ja ravista, kunnes liuos on muodostunut. Muodostunut liuos, joka sisältää 20 mg/ml dakarbatsiinia (liuoksen tiheys: $\rho = 1,015 \text{ g/ml}$), on laimennettava edelleen 200–300 ml:lla 0,9 natriumkloridi- tai 5 % glukoosiliuosta infuusiota varten. Tämä infuusioliuos, joka sisältää 2,8–4,0 mg/ml dakarbatsiinia, on valmis laskimoinfuusiona annettavaksi, ja se on annettava 20–30 minuutin ajanjakson kuluessa.

Dacarbazine medac 100 mg, 200 mg, 500 mg ja 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.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Tämä koskee myös liuoksia, joiden silmämääräinen ulkonäkö on muuttunut.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32629 (100 mg)
32630 (200 mg)
32631 (500 mg)
32632 (1000 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.01.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.08.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dacarbazine medac 100 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Dacarbazine medac 200 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Dacarbazine medac 500 mg pulver till infusionsvätska, lösning

Dacarbazine medac 1000 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska Dacarbazine medac 100 mg för engångsbruk innehåller 100 mg dakarbazin (i form av dakarbazincitrat, som bildas *in situ*).

Beredd lösning Dacarbazine medac 100 mg innehåller 10 mg/ml dakarbazin (se avsnitt 6.6).

En injektionsflaska Dacarbazine medac 200 mg för engångsbruk innehåller 200 mg dakarbazin (i form av dakarbazincitrat, som bildas *in situ*). Beredd lösning Dacarbazine medac 200 mg innehåller 10 mg/ml dakarbazin (se avsnitt 6.6).

En injektionsflaska Dacarbazine medac 500 mg för engångsbruk innehåller 500 mg dakarbazin (i form av dakarbazincitrat, som bildas *in situ*). Efter beredning och slutlig spädning Dacarbazine medac 500 mg innehåller 1,4-2,0 mg/ml dakarbazin (se avsnitt 6.6).

En injektionsflaska Dacarbazine medac 1000 mg för engångsbruk innehåller 1000 mg dakarbazin (i form av dakarbazincitrat, som bildas *in situ*). Efter beredning och slutlig spädning Dacarbazine medac 1000 mg innehåller 2,8-4,0 mg/ml dakarbazin (se avsnitt 6.6).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Dakarbazin medac 100 mg: Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Dakarbazin medac 200 mg: Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Dakarbazin medac 500 mg: Pulver till infusionsvätska, lösning.

Dakarbazin medac 1000 mg: Pulver till infusionsvätska, lösning.

Dacarbazine medac är ett vitt eller blekgult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling med dakarbazin medac är indicerad för patienter med metastaserande malignt melanom.

Ytterligare indikationer för dakarbazin medac som del av en kombinationskemoterapi är:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

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 kroppsytan. Dosen administreras en gång dagligen som intravenös injektion i fem dagar med tre veckors intervall. Som alternativ till intravenös bolusinjektion kan dakarbazin administreras som en korttidsinfusion (15–30 minuter). Det är också möjligt att ge 850–1000 mg/m² kroppsytan som intravenös infusion på dag 1 och sedan en gång var tredje vecka..

Hodgkins sjukdom

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

Mjukdelssarkom hos vuxna

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

Under dakarbazinbehandling ska blodbilden regelbundet kontrolleras liksom lever- och njurfunktionerna. Eftersom allvarliga gastrointestinala reaktioner ofta inträffar är antiemetika och stödjande åtgärder tillrådliga. På grund av de allvarliga gastrointestinala och hematologiska störningarna som kan inträffa måste en noggrann analys av för- och nackdelar göras före varje behandling med dakarbazin.

Behandlingens längd

Den behandlande läkaren avgör behandlingens längd genom att bedöma typen och stadiet hos den bakomliggande sjukdomen, den använda kombinationsterapien, 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.

Nedsatt njur- och/eller leverfunktion

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 saknas underlag för rekommendationer beträffande dosreduktion för närvarande.

Äldre

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för dakarbazin för barn och ungdomar i åldern <15 år har ännu inte fastställts. Inga speciella instruktioner för användande hos barn kan ges förrän ytterligare information finns tillgänglig.

Administreringsätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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 hamnar utanför blodkärlet, eftersom detta förorsakar lokal smärta och vävnadsskada. Om lösningen hamnar utanför blodkärlet ska administreringen omedelbart avbrytas och eventuell kvarvarande del av dosen tillföras via annan ven.

Det rekommenderas att man undviker att äta före administrering av dakarbazin för att undvika illamående och kräkningar. Utsöndringar och kräkningar ska behandlas med försiktighet. Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Administreringshastighet

Doser upp till 200 mg/m² kan ges som en långsam intravenös injektion. Större doser (från 200 till 850 mg/m²) ska administreras som en intravenös infusion under 15–30 minuter.

Kontrollera först att venen är öppen genom att spola med 5 till 10 ml 0,9 % natriumklorid eller 5 % glukoslösning för infusion. Samma lösningar ska användas efter infusion för att spola rent infusionsutrustningen från kvarvarande läkemedel.

Efter beredning med vatten för injektionsvätskor utan ytterligare spädning med 0,9 % natriumklorid eller 5 % glukoslösning för infusion är dakarbazin 100 mg och 200 mg lösning hypoosmolär (cirka 100 mOsmol/kg) och ska därför ges som en långsam intravenös injektion under t.ex. loppet av 1 minut istället för som en snabb intravenös bolusdos under några sekunder.

4.3 Kontraindikationer

Dakarbazin är kontraindicerat i följande fall:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Graviditet eller amning (se avsnitt 4.6)
- Leukopeni och/eller trombocytopeni
- Allvarlig lever- eller njursjukdom
- Samtidig vaccinering mot gula febern eller samtidig användning av fotemustin (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 symptom på lever- eller njurfunktionsstörningar eller överkänslighetsreaktion ska behandlingen avbrytas omedelbart. Om ocklusion av intrahepatiska vener uppstår, är fortsatt behandling med dakarbazin kontraindicerad.

Anmärkning: Under behandlingen skall den ansvariga läkaren vara medveten om risken för en ovanlig men allvarlig komplikation under behandlingen. Den härrör från levernekros orsakad av ocklusion av intrahepatiska vener. Frekvent övervakning av leverns storlek, funktion och blodbilden (speciellt eosinofiler) måste därför göras. I enstaka fall av misstänkt venoocclusiv 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. Benmärgstoxicitet kan föranleda 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).

Dessutom är dakarbazin ett måttligt immunosuppressivt ämne. Administrering av levande (eller försvagade) vacciner till patienter med försvagat immunsystem till följd av behandling med kemoterapi

såsom dakarbazin kan leda till allvarliga och potentiellt fatala infektioner. Immunisering med levande vacciner ska därför undvikas under behandling med dakarbazin. Om de finns tillgängliga kan inaktiverade vacciner användas.

Alkohol och läkemedel som kan vara skadliga för levern ska undvikas under behandlingen med dakarbazin.

Fertila kvinnor/preventivmetod hos kvinnor och män

På grund av dakarbazins gentoxiska potential (se avsnitt 5.3) ska fertila kvinnor använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Dacarbazine medac och i 6 månader efter avslutad behandling. Män rekommenderas att använda effektiv preventivmetod och att inte avla barn under behandlingen med Dacarbazine medac och i 3 månader efter avslutad behandling.

Patienter som överväger graviditet ska söka genetisk rådgivning efter perioden med användning av preventivmetod (se avsnitt 4.6).

Pediatrisk population

Dakarbazin rekommenderas inte till barn förrän ytterligare information finns tillgänglig.

För försiktighetsåtgärder vid hantering, se avsnitt 6.6.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

I fall av tidigare eller samtidig myelosuppressiv behandling med biverkningar i benmärgen (speciellt cytostatika och strålning) är myelotoxiska interaktioner möjliga.

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

Samtidig vaccinering mot gula febern är kontraindicerat på grund av en risk för dödlig systemisk sjukdom (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av levande försvagade vacciner bör undvikas på grund av en risk för potentiellt dödlig systemisk sjukdom. Risken är högre hos patienter vars sjukdom redan har orsakat immunosuppression. Användning av ett inaktiverat vaccin rekommenderas om det finns tillgängligt (poliomyelit, se även avsnitt 4.4).

Eftersom risken för trombos ökar vid maligna sjukdomar är samtidig användning av antikoagulantia vanligt. 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 leda till sänkt absorbering av fenytoin från magtarmkanalen och kan predisponera patienten för konvulsioner (se 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 endast användas minst en vecka efter att fotemustin administrerats.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dakarbazin har påvisats vara mutagen, teratogen och carcinogen i djurstudier. Man måste därför anta att det finns en ökad risk för teratogena effekter hos människor. Dacarbazine medac är därför kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Fertila kvinnor/preventivmetod hos kvinnor och män

På grund av dakarbazins gentoxiska potential (se avsnitt 5.3) ska fertila kvinnor använda effektiv preventivmetod under behandlingen med Dacarbazine medac och i 6 månader efter avslutad behandling. Män rekommenderas att använda effektiv preventivmetod och att inte avla barn under behandlingen med Dacarbazine medac och i 3 månader efter avslutad behandling.

Amning

Dacarbazine medac är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Det är inte känt om dakarbazin/metaboliter utsöndras i bröstmjölk.

Fertilitet

På grund av dakarbazins gentoxiska potential rekommenderas patienterna att söka rådgivning om fertilitetsbevarande alternativ före behandlingsstart med dakarbazin. Efter behandling med dakarbazin rekommenderas patienter som planerar en graviditet att söka genetisk rådgivning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dakarbazin medac 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

De vanligaste rapporterade biverkningarna 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.

Infektioner och infestationer	<u>Mindre vanliga</u> Infektioner
Blodet och lymfsystemet	<u>Vanliga</u> Anemi, leukopeni, trombocytopeni <u>Sällsynta</u> Pancytopeni, agranylocytos
Immunsystemet	<u>Sällsynta</u> Anafylaktiska reaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	<u>Sällsynta</u> Huvudvärk, nedsatt syn, förvirring, apati, kramper, ansiktsparestesier
Blodkärl	<u>Sällsynta</u> Rodnad i ansiktet

Magtarmkanalen	<u>Vanliga</u> Anorexi, illamående, kräkningar <u>Sällsynta</u> Diarré
Lever och gallvägar	<u>Sällsynta</u> Levernekros på grund av venooklusiv sjukdom (VOD), Budd-Chiaris syndrom (med potentiellt dödlig utgång)
Njurar och urinvägar	<u>Sällsynta</u> Nedsatt njurfunktion
Hud och subkutan vävnad	<u>Mindre vanliga</u> Alopeci, hyperpigmentering, fotosensitivitet <u>Sällsynta</u> Erytem, makulopapulärt exantem, urtikaria
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<u>Mindre vanliga</u> Influensaliknande symtom <u>Sällsynta</u> Irritation på administreringsstället
Undersökningar	<u>Sällsynta</u> Förhöjda leverenzymvärden (t.ex. alkaliskt fosfat, ASAT, ALAT), förhöjt laktatdehydrogenas (LDH) i blodet, förhöjt kreatinin i blodet, förhöjt urea i blodet

Beskrivning av utvalda biverkningar

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.

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

I sällsynta fall har levernekros orsakad av okklusion av hepatiska vener (venooklusiv leversjukdom, Budd-Chiaris syndrom) observerats efter att dakarbazin givits ensamt eller i kombinationsterapi. Vanligtvis inträffade syndromet under den andra behandlingscykeln. Symtomen inkluderade feber, eosinofili, buksmärta, leverförstoring, gulsot och chock som förvärrades snabbt under några timmar eller dagar. Eftersom dödsfall har rapporterats ska levervärden och funktion samt blodstatus (särskilt eosinofiler) övervakas regelbundet. I enstaka fall av misstänkt venooklusiv 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 förhöjda blodvärden av ämnen som normalt utsöndras i urinen är sällsynt.

Parestesier och rodnad i ansiktet kan inträffa strax efter injektion.

Allergiska hudreaktioner i form av erytem, makulopapulösa exantem eller urtikaria är sällsynta.

Oavsiktlig injektion vid sidan av 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 (se detaljer nedan).

webbplats: 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.

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

Verkningsmekanism

Dakarbazin är ett cytostatiskt preparat. Den antineoplastiska effekten beror på en hämning av celltillväxten som är oberoende av cellcykeln men beroende av hämning av DNA-syntesen. En alkylerande 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 alkylerande effekt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Efter intravenös tillförelse sprids dakarbazin till vävnaderna. Bindningen 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.

Metabolism

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).

Eliminering

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

Citronsyra (vattenfri) och mannitol.

6.2 Inkompatibiliteter

Dakarbazinlösning är inte blandbar med heparin, hydrokortison, L-cystein och natriumvätekarbonat.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarheten av beredd Dacarbazine medac 100 mg, 200 mg, 500 mg och 1000 mg lösning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats föreligga under 48 timmar vid 2 – 8 °C när lösningen är skyddad från ljus. Från mikrobiologisk synpunkt ska produkten användas omedelbart. Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstiden och förhållandena före användningen användarens ansvar. Den beredda lösningen ska normalt inte förvaras i mer än 24 timmar vid 2 – 8 °C, om inte beredningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Hållbarheten av beredd och ytterligare spädd Dacarbazine medac 100 mg, 200 mg, 500 mg och 1000 mg:

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats föreligga 24 timmar vid 2 – 8 °C vid ljusskyddad förvaring i polyetenbehållare och glasflaska. Utspädning av den beredda lösningen ska utföras så snart produkten är fullständigt löst. Ur mikrobiologisk synvinkel skall den beredda och utspädda lösningen användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dacarbazine medac 100 mg och 200 mg levereras som sterilt pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning, i injektionsflaskor av brunfärgat glas (typ I, Ph. Eur.) och förseglade med butyl-gummiproppar. Varje kartong med Dacarbazine medac 100 mg eller 200 mg innehåller 10 injektionsflaskor.

Dacarbazine medac 500 mg och 1000 mg levereras som sterilt pulver till infusionsvätska, lösning, i injektionsflaskor av brunfärgat glas (typ I, Ph. Eur.) och förseglade med butyl-gummiproppar. Varje kartong med Dacarbazine medac 500 mg eller 1000 mg innehåller en injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekommendationer för säker hantering

Dakarbazin är ett antineoplastiskt ämne. Kontrollera lokala anvisningar för cytostatika innan användning. Dakarbazin ska endast öppnas av utbildad personal 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-fatningar rekommenderas).

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

Vid eventuellt 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 för detta ändamål. Ytan ska sedan rengöras och allt kontaminerat material placeras i en påse eller behållare för cellgiftsavfall, eller förpackas 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.

a) Beredning och spädning av Dacarbazine medac 100 mg:

Överför under aseptiska betingelser och injicera 10 ml vatten för injektionsvätskor in i injektionsflaskan och skaka tills en lösning erhållits. Den nyligen beredda lösningen som innehåller 10 mg/ml dakarbazin (densitet för lösningen: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$), administreras som en långsam injektion.

För beredning av Dacarbazine medac 100 mg för intravenös infusion späds den nyligen beredda lösningen med ytterligare 200–300 ml 0,9 % natriumklorid eller 5 % glukoslösning för infusion. Denna lösning ges som en korttidsinfusion under en period av 15–30 minuter.

b) Beredning och spädning av Dacarbazine medac 200 mg:

Överför under aseptiska betingelser och injicera 20 ml vatten för injektionsvätskor in i injektionsflaskan och skaka tills en lösning erhållits. Den nyligen beredda lösningen som innehåller 10 mg/ml dakarbazin (densitet för lösningen: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$), administreras som en långsam injektion.

För beredning av Dacarbazine medac 200 mg för intravenös infusion späds den nyligen beredda lösningen med ytterligare 200–300 ml 0,9 % natriumklorid eller 5 % glukoslösning för infusion. Denna lösning ges som en korttidsinfusion under en period av 15–30 minuter.

c) Beredning och spädning av Dacarbazine medac 500 mg:

Överför under aseptiska betingelser och injicera 50 ml vatten för injektionsvätskor in i injektionsflaskan och skaka tills en lösning erhållits. Den erhållna lösningen som innehåller 10 mg/ml dakarbazin (densitet för lösningen: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$) måste spädas med ytterligare 200–300 ml 0,9 % natriumklorid eller 5 % glukoslösning för infusion. Den erhållna infusionslösningen som innehåller 1,4–2,0 mg/ml dakarbazin är färdig för intravenös infusion och ska ges under en period av 20–30 minuter.

d) Beredning och spädning av Dacarbazine medac 1000 mg:

Överför under aseptiska betingelser och injicera 50 ml vatten för injektionsvätskor in i injektionsflaskan och skaka tills en lösning erhållits. Den erhållna lösningen som innehåller 20 mg/ml dakarbazin (densitet för lösningen: $\rho = 1,015 \text{ g/ml}$) måste spädas med ytterligare 200–300 ml 0,9 % natriumklorid eller 5 % glukoslösning för infusion. Den erhållna infusionslösningen som innehåller 2,8–4,0 mg/ml dakarbazin är färdig för intravenös infusion och ska ges under en period av 20–30 minuter.

Dacarbazine medac 100 mg, 200 mg, 500 mg och 1000 mg är endast avsett för engångsbruk. Den spädda lösningen för infusion ska kontrolleras visuellt och endast klar lösning så gott som fri från partiklar ska användas. Använd inte lösningen om det finns partiklar i den.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar. Detta gäller även lösningar vars utseende synligt har förändrats.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dacarbazine medac 100 mg: MTnr: 32629
Dacarbazine medac 200 mg: MTnr: 32630
Dacarbazine medac 500 mg: MTnr: 32631
Dacarbazine medac 1000 mg: MTnr: 32632

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2016-01-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

31.08.2023