

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 bolusinjektiolle 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 doksorubisiinin, 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 doksorubisiinin 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.

Potilaat, joilla on munuaisten/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.

Iäkkäät potilaat

Koska kokemus iäkkäistä potilaista on niukkaa, erityisohjeita käytöstä iäkkäille 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 pediatrisille 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 infusiosetti). Injektion/infusion

antamisen aikana on oltava huolellinen, ettei valmistetta tihku kudoksiin, koska tämä aiheuttaa paikallista kipua ja kudosaivourioita. 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 laskimoinfuusiona 15–30 minuutin kuluessa.

Laskimon avoimuus on suositeltavaa testata ensin 5–10 ml:lla 0,9 %:n vahvuista natriumkloridia tai 5 %:n vahvuista glukoosi-infusioliuosta. 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 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-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-okklusiivisuuksissa 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 immuniteetti 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.

Pediatriset potilaat

Dakarbatsiinin käyttö pediatrialle 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.

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.

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 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 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 dakarbatsiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti. Dakarbatsiinia saa käyttää vain yli viikon kuluttua fotemustiinin antamisesta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä dakarbatsiinihoidon aikana. Miehiä on neuvottava käyttämään ehkäisyä hoidon aikana ja 6 kuukautta sen päättymisen jälkeen.

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).

Imetys

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

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-okklusivisesta 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

Usein havaitut veren kuvan 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 yksilääkehoitona 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 veren kuvan (erityisesti eosinofiilien) säännöllinen seuranta on erityisen tärkeää. Yksittäisissä epäillyissä 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. 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 tuntuhäiriöitä ja punoitusta voi esiintyä pian injektio antamisen jälkeen.

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

Tahattomien paravenoosisten injektioiden 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-synteesin 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 Farmakokinetiikka

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 hydraksyylaatiolla 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 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatetun Dacarbazine medac 100 mg, 200 mg, 500 mg, ja 1 000 mg -liuoksen käyttöaika:
Käyttökuntoon saatetun liuoksen 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 -liuoksen käyttöaika:

Kemiallisen ja fysikaalisen käyttöstabiiliuden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa, valolta suojattuna ja polyeteeniastiassa tailasipullossa 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 pakkaus koot

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 pulлон.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle ja muut käsittely ohjeet

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 injektionesteisiin 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 injektionesteisiin 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 injektionesteisiin 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 kuluessa.

d) Dacarbazine medac 1000 mg -valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja laimentaminen:
Siirrä 50 ml injektionesteisiin 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 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

11.01.2021