

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Dacarbazine Lipomed 200 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi kerta-annos-injektio- tai infuusiopullo Dacarbazine Lipomed 200 mg -valmistetta sisältää 200 mg dakarbatsiinia (dakarbatsiinisitraattina, joka on muodostunut in situ).

Kun Dacarbazine Lipomed 200 mg -kuiva-aineeseen on lisätty 20 ml injektionesteisiin käytettävää vettä, 1 ml käyttövalmistetta liuosta sisältää 10 mg dakarbatsiinia (ks. kohta 6.6).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen kylmäkuivattu jauhe.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Dacarbazine Lipomed on tarkoitettu niiden potilaiden hoitoon, joilla on metastasoitunut maligni melanooma.

Muita dakarbatsiinin käyttöaiheita osana yhdistelmäsolunsalpaajahoidoa ovat

- edennyt Hodgkinin tauti.
- aikuisten edenneet pehmytkudossarkoomat (lukuun ottamatta mesotelioomaa ja Kaposin sarkoomia).

### **4.2 Annostus ja antotapa**

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

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

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

Syömistä on vältettävä ennen Dacarbazine Lipomed -valmisteen antamista, jotta pahoinvointi ja oksentelu eivät ole niin vaikeita. Eritteitä ja oksennusta on käsiteltävä varoen.

#### Annostus

Seuraavia hoito-ohjeita voidaan käyttää. Katso lisätietoja ajankohtaisista lääketieteellisistä julkaisuista.

### *Maligni melanooma*

Dakarbatsiinia voidaan antaa yksilääkehoitona annoksina 200–250 mg / kehon pinta-alan m<sup>2</sup> / vrk. Hoito annetaan laskimoon 5 päivänä 3 viikon välein.

Laskimoon annettavan hitaan bolusinjektion vaihtoehtona dakarbatsiinia voidaan antaa lyhytkestoisena infuusiona (15–30 minuutin kuluessa).

On myös mahdollista antaa 850 mg / kehon pinta-alan m<sup>2</sup> ensimmäisenä päivänä ja sitten kerran 3 viikossa laskimoinfuusiona.

### *Hodgkinin tauti*

Dakarbatsiinia annetaan vuorokausiannoksena 375 mg / kehon pinta-alan m<sup>2</sup> laskimoon 15 päivän välein yhdessä doksorubisiinin, bleomysiinin ja vinblastiinin kanssa (ABVD-hoito).

### *Pehmytkudossarkooma*

Aikuisten pehmytkudossarkoomaa hoidettaessa dakarbatsiinia annetaan vuorokausiannoksina 250 mg / kehon pinta-alan m<sup>2</sup> laskimoon (päivinä 1–5) yhdessä doksorubisiinin kanssa 3 viikon välein (ADIC-hoito).

### *Hoidon kesto*

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

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

Metastasoituneissa maligneissa melanoomissa ja edenneissä pehmytkudossarkoomissa hoidon kesto määräytyy tehon ja yksittäisen potilaan sietokyvyn perusteella.

### *Erityisryhmät*

Potilaat, joilla on munuaisten/maksan vajaatoiminta:

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

Iäkkäät potilaat:

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

Pediatriset potilaat:

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

### Antotapa

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

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

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

### Injektion/infuusion nopeus

Enintään annos 200 mg/m<sup>2</sup> voidaan antaa hitaana laskimoinjektiona noin 1 minuutin kuluessa. Suuremmat annokset (200–850 mg/m<sup>2</sup>) on annettava laskimoinfuusiona 15–30 minuutin kuluessa.

Laskimon avoimuus on suositeltavaa testata ensin 5–10 ml:lla isotonista natriumkloridi-infuusio-liuosta tai 5-prosentista glukoosiliuosta. Samoja liuoksia on käytettävä infuusioletkuun jääneen lääkevalmisteen huuhtelemiseen.

Kun Dacarbazine Lipomed 200 -valmisteet on saatettu käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävän veden avulla ilman lisälaimennusta isotonisella natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisella glukoosiliuoksella, valmisteet ovat hypo-osmolaarisia (noin 100 mOsm/kg), joten ne on annettava hitaana laskimoinjektiona, esim. 1 minuutin kuluessa. Niitä ei pidä antaa laskimobolusinjektiona muutaman sekunnin kuluessa.

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Dacarbazine Lipomed on vasta-aiheinen seuraavissa tapauksissa:

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Jos potilaalla ilmenee maksan veno-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 veren kuvan (erityisesti eosinofiilien) seuranta on erityisen tärkeää. Yksittäisissä epäilyissä veno-okklusiivisistä tapauksista 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 huolellista puna- ja valkosolujen ja verihytaleiden määrän seuranta. Hematopoeettinen toksisuus voi olla aihe hoidon väliaikaiselle keskeyttämiselle tai lopettamiselle kokonaan.

Injektio laskimon viereisiin kudoksiin voi aiheuttaa kudonvaurioita ja vaikeaa kipua.

Samanaikaista fenytoiinin käyttöä on vältettävä, koska fenytoiinin ruoansulatuskanavasta imeytymisen väheneminen voi aiheuttaa kouristuskohtausten pahenemista (ks. kohta 4.5).

Lisäksi dakarbatsiini on kohtalaisesti immunosuppressoiva aine. Elävien (heikennettyjen elävien) rokotteiden antaminen potilaille, joiden immunitetti on vaarantunut solunsalpaajien, kuten dakarbatsiinin, annon vuoksi, voi aiheuttaa vakavia tai mahdollisesti kuolemaan johtavia infektioita. Dakarbatsiinihoitoa saavia potilaita ei saa rokottaa elävällä rokotteella. Inaktivoituja rokotteita voidaan käyttää, jos niitä on saatavilla.

Hepatotoksiset lääkkeet ja alkoholi ovat vasta-aiheisia solunsalpaajahoidon aikana.

#### 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 Lipomed 200 mg -hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Miesten on suositeltavaa käyttää tehokasta ehkäisyä ja välttää lapsen siittämistä Dacarbazine Lipomed 200 mg -hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

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

#### *Pediatriset potilaat:*

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

Dakarbatsiinin käsitteleminen:

Dakarbatsiinia on käsiteltävä mutageenisia, karsinogeenisiä ja teratogeenisiä vaikutuksia aiheuttavia sytostaatteja koskevien vakiokäytäntöjen mukaisesti.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

Koska tromboosiriski suurenee kasvainsairauksien yhteydessä, antikoagulanttihoidon käyttö on yleistä. Jos potilasta päätetään hoitaa suun kautta otettavilla antikoagulanteilla, INR-seurantatiheyttä on lisättävä sairauksien aikaisen koaguloituvuuden suuren yksilökohtaisen vaihtelun sekä oraalisten antikoagulanttien ja solunsalpaajahoidon välisten yhteisvaikutusten mahdollisuuden vuoksi.

Samanaikaista fenytoiinin käyttöä on vältettävä, koska fenytoiinin ruoansulatuskanavasta imeytymisen väheneminen voi aiheuttaa kouristuskohtausten pahenemista (ks. kohta 4.4).

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

Samanaikaista siklosporiinin (ja joissain tapauksissa takrolimuusin) käyttöä on harkittava huolellisesti, koska näiden aineiden käyttö aiheuttaa liiallista immunosuppressiota sekä lymfoproliferaation riskin.

Samanaikainen fotemustiinin käyttö voi aiheuttaa akuutin keuhkotoksisuuden (aikuisten hengitysvaikeusoireyhtymä). Fotemustiinia ja dakarbatsiinia ei pidä käyttää samanaikaisesti.

Myelotoksiset yhteisvaikutukset ovat mahdollisia käytettäessä myös muita hoitomuotoja, joilla on haitallisia vaikutuksia luuytimeen (erityisesti sytostaatit, sädehoito).

Tutkimuksia mahdollisesta fenotyypisestä 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 metoksisporaaleenin vaikutuksia valoherkistyksen takia.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus ja imetys:

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

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/ ehkäisy miehillä ja naisilla

Dakarbatsiinin genotoksisen potentiaalin vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Dacarbazine Lipomed 200 mg -hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Miesten on suositeltavaa käyttää tehokasta ehkäisyä ja välttää lapsen siittämistä Dacarbazine Lipomed 200 mg -hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

### Hedelmällisyys

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

Esiintymistiheydet:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

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

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

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

Maha-suolikanavan häiriöt, kuten anoreksia, pahoinvointi ja oksentelu, ovat yleisiä ja vaikeita. Ripulia on havaittu harvoin.

Usein havaitut verenkuvan muutokset (anemia, leukopenia, trombosytopenia) ovat annoskohtaisia ja viivästyneitä, ja aallonpohja saavutetaan usein vasta 3–4 viikon jälkeen. Harvinaisissa tapauksissa on kuvattu pansytopeniaa ja agranulosytoosia.

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

Maksaentsyymien lisääntymistä (esim. alkalinen fosfataasi) on havaittu harvinaisissa tapauksissa.

Kun dakarbatsiinia on annettu yksilääkehoitona tai yhdistelmäsolunsalpaajahoitona, on havaittu harvoin maksan nekroosia maksan sisäisten laskimoiden tukkeutumisen (maksan veno-okklusiivinen tauti) 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 muutaman päivän kuluessa. Koska kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu, säännöllinen maksan koon ja toiminnan sekä veren kuvan (erityisesti eosinofiilien) seuranta on erityisen tärkeää. Yksittäisissä epäillyissä veno-okklusiotautitapauksissa varhainen hoito suurella kortikosteroidiannoksella (esimerkiksi hydrokortisonia 300 mg/vrk), ilman fibrinolyttisiä aineita kuten hepariinia tai kudoksen plasminogeeniaktivaattoria, tai niiden kanssa onnistui (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

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

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

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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostuksen seurauksena on odotettavissa vaikeaa luuydintoksisuutta ja jopa luuytimen aplasiaa. Oireiden ilmeneminen voi viivästyä enintään 2 viikkoa. Valkosolujen ja verihiutaleiden pitoisuuden aallonpohjan saavuttaminen voi kestää 4 viikkoa. Vaikka yliannostusta vain epäiltäisiin, pitkäkestoinen, huolellinen hematologinen seuranta on edellämainittujen oireiden vuoksi tärkeää.

Suurten dakarbatsiiniannosten (> 850 mg/m<sup>2</sup>) yhteydessä on havaittu hypotonisia episodeja. Jos hypotensiota havaitaan, suositellaan tukihoidoa, esimerkiksi hydraatiota 500 ml:lla 0,9-prosenttista natriumkloridiliuosta.

Koska tunnettua vasta-ainetta ei ole saatavilla, yliannostusta on erityisen huolellisesti vältettävä jokaisella antokerralla.



## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: alkyloivat aineet, ATC-koodi: L01AX04

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

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

### **5.2 Farmakokineetiikka**

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

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sitruunahappomonohydraatti ja mannitoli (E 421).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, Dacarbazine Lipomed 200 mg -valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta.

#### Käyttökuntoon saatetun liuoksen kesto aika

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 8 tuntia huoneenlämpötilassa ja valolta suojattuna sekä 5 vuorokautta asti 2–8 °C:een lämpötilassa ja valolta suojattuna. Mikrobiologiselta kannalta käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä välittömästi. Jos käyttökuntoon saatettua liuosta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Käyttökuntoon saatettua liuosta ei saa säilyttää yli 24 tuntia pitempään jääkaapissa (2–8 °C) valolta suojattuna, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

#### Laimennetun infuusionesteen kesto aika

Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 8 tuntia huoneenlämpötilassa ja valolta suojattuna sekä 5 vuorokautta asti 2–8 °C:een lämpötilassa ja valolta suojattuna. Mikrobiologiselta kannalta laimennettu infuusioneste on käytettävä välittömästi. Jos laimennettua infuusionestettä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Käyttökuntoon saatettua infuusionestettä ei saa säilyttää yli 24 tuntia pitempään jääkaapissa (2–8 °C) valolta suojattuna, ellei valmistetta ole saatettu käyttökuntoon kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

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

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä injektiopullot alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Myös käyttökuntoon saatettu liuos on suojattava valolta.

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko**

Dacarbazine Lipomed 200 mg toimitetaan steriilinä injektio-/infuusiokuiva-aineena liuosta varten yhden annoksen ruskeissa injektiopulloissa (hydrolyyttinen luokka I), jotka on suljettu bromobutylikumista valmistetuilla kylmäkuivaustulpilla. Dacarbazine Lipomed 200 mg -valmistetta sisältävissä injektiopulloissa on punaiset alumiiniset irti napsautettavat korkit ja ne on pakattu pahvirasioihin, joissa on kussakin 10 injektiopulloa.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

#### *Suosituks turvalliseseen käsittelyyn*

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

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

Mikäli valmistetta läikky, käyttäjien on käytettävä käsineitä, hengityssuojaimia, suojalaseja ja kertakäyttöistä esiliinaa siivotessaan läikkynyttä materiaalia imukykyisellä materiaalilla, joka on asetettu työskentelyalueelle juuri tätä tarkoitusta varten. Alue on sitten puhdistettava ja kaikki kontaminoitunut materiaali siirrettävä sytotoksisen jätteen pussiin tai jäteastiaan tai varastoitava suljettuun säiliöön polttamista varten.

### *Valmistaminen laskimonsisäistä antoa varten*

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

Ensin yhden Dacarbazine Lipomed 200 mg-injektiopullon sisältö liuotetaan aseptista tekniikkaa käyttäen 20 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä. Liuoksen tiheys on 1,007 g/ml. Tämä juuri valmistettu liuos, joka sisältää 10 mg/ml dakarbatsiinia, voidaan antaa hitaana injektioina laskimoon. Laskimoon annettava infuusioneste valmistetaan laimentamalla liuos edelleen 200–300 ml:lla natriumkloridiliuosta tai 5-prosenttista glukoosiliuosta. Liuos annetaan laskimoon lyhyenä infuusiona 15-30 minuutin aikana.

Dacarbazine Lipomed 200 mg on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

Injektioneste tai laimennettu infuusioneste on tarkistettava silmämääräisesti ja vain kirkkaita, hiukkasettomia liuoksia saa käyttää. Älä käytä liuosta, jos siinä on hiukkasia. Jos osa valmisteesta jää käyttämättä, se on hävitettävä, samoin kuin liuokset, joiden ulkonäkö on muuttunut.

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

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

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Saksa  
Puh.: +49 7621 1693 472  
Fax: +49 7621 1693 474  
lipomed@lipomed.com

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

30201

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.08.2012/01.02.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.04.2024

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska Dacarbazine Lipomed 200 mg för engångsbruk innehåller 200 mg dakarbazin, (i form av dakarbazincitrat, som bildas in situ).

Efter beredning av Dacarbazine Lipomed 200 mg-pulvret med 20 ml vatten för injektionsvätskor, innehåller 1 ml beredd lösning 10 mg dakarbazin (se avsnitt 6.6).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt frystorkat pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling med Dacarbazine Lipomed är indicerad för patienter med metastaserande malignt melanom.

Ytterligare indikationer för dakarbazin som del av en kombinationskemoterapi är

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

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

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

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

Matintag före administrering av Dacarbazine Lipomed bör undvikas för att minska illamående och kräkningar. Exkret och uppkastningar ska hanteras med försiktighet.

#### Dosering

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

#### *Malignt melanom*

Dakarbazin kan ges i monoterapi i doser om 200 - 250 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan dagligen intravenöst i 5 dagar med tre veckors intervall.

Som alternativ till intravenös långsam bolusinjektion kan dakarbazin administreras som korttidsinfusion (15 - 30 min).

Det är också möjligt att ge 850 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan som intravenös infusion på dag 1 och sedan en gång var tredje vecka.

#### *Hodgkins sjukdom*

Dakarbazin ges intravenöst i en daglig dos om 375 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan var 15:e dag tillsammans med doxorubicin, bleomycin och vinblastin (ABVD-schema).

#### *Mjukdelssarkom*

Vid mjukdelssarkom hos vuxna ges dakarbazin intravenöst i dagliga doser om 250 mg/m<sup>2</sup> kroppsytan (dag 1 - 5), tillsammans med doxorubicin var tredje vecka (ADIC-schema).

#### *Behandlingens längd*

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

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

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

#### *Speciella patientgrupper*

Patienter med njur-/leverinsufficiens:

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

Äldre patienter:

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

Pediatrisk population:

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

#### Administreringssätt

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

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

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

#### Injektions-/infusionshastighet

Doser upp till 200 mg/m<sup>2</sup> kan ges som en långsam intravenös injektion inom ca 1 minut. Större doser (från 200 till 850 mg/m<sup>2</sup>) ska administreras som en intravenös infusion under 15 - 30 minuter.

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

Efter beredning av Dacarbazine Lipomed 200 med vatten för injektionsvätskor utan ytterligare spädning med isoton natriumklorid eller 5 % glukoslösning för infusion är preparaten 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 bolusinjektion under några sekunder.

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

### 4.3 Kontraindikationer

Dacarbazine Lipomed kontraindiceras i följande fall:

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

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

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

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

Dakarbazin är dessutom ett måttligt immunosuppressivt ämne. Administrering av levande (försvagade levande) vacciner till patienter med försvagat immunsystem till följd av behandling med kemoterapi såsom dakarbazin kan leda till allvarliga och potentiellt fatala infektioner. Patienter som får behandling med dakarbazin får inte vaccineras med levande vaccin. 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 Lipomed 200 mg och i 6 månader efter avslutad behandling.

Män rekommenderas att använda effektiv preventivmetod och att inte avla barn under behandlingen med Dacarbazine Lipomed 200 mg 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).

### *Pediatrik population:*

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

### Hantering av dakarbazin:

Dakarbazin ska hanteras enligt standardprocedurer för cytostatika som har mutagena, karcinogena och teratogena effekter.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

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

Samtidig användning av fenytoin kan leda till sänkt absorbering av fenytoin från magtarmkanalen och kan predisponera patienten för konvulsioner (se avsnitt 4.4).

Immunisering med levande vacciner ska undvikas under behandling med dakarbazin på grund av risken för systemisk, potentiellt fatal sjukdom. Risken är större för patienter vilkas sjukdom redan har lett till immunosuppression. Användning av inaktiverat vaccin rekommenderas om det är tillgängligt, (poliomyelit) (se även avsnitt 4.4).

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

Samtidig användning av fotemustin kan leda till akut pulmonell toxicitet (andnödssyndrom hos vuxna). Fotemustin och dakarbazin ska inte användas samtidigt.

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

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

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

Dakarbazin kan förstärka effekterna av metoxypsoralen genom ljussensibilisering.



## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet och amning:

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

### 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 Lipomed 200 mg och i 6 månader efter avslutad behandling.

Män rekommenderas att använda effektiv preventivmetod och att inte avla barn under behandlingen med Dacarbazine Lipomed 200 mg och i 3 månader efter avslutad behandling.

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

## 4.8 Biverkningar

Förekomst:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

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

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

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

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

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

Förhöjda leverenzymvärden (t.ex. alkaliskt fosfatas) har observerats i sällsynta fall.

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

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

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

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

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

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbadress: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

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

## **4.9 Överdoser**

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

I samband med stora dakarbazindoser (> 850 mg/m<sup>2</sup>) har hypotoniepisoder observerats. Om hypotoni observeras rekommenderas stödjande behandling, såsom hydrering med 500 ml 0,9 % natriumkloridlösning.

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Alkylerande substanser, ATC-kod: L01AX04

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

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös tillförel sprids dakarbazin snabbt till vävnaderna. 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.

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

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

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri citronsyra och mannitol (E 421).

### 6.2 Inkompatibiliteter

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

Eftersom inga inkompatibilitetsstudier har gjorts får Dacarbazine Lipomed 200 mg inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

4 år.

#### Hållbarhet av beredd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats föreligga under 8 timmar vid rumstemperatur när lösningen är skyddad mot ljus, samt upp till fem dygn vid en temperatur på 2 - 8 °C och skyddad mot ljus. Från mikrobiologisk synpunkt ska lösningen användas omedelbart.

Om lösningen inte används omedelbart är förvaringstiden och -förhållandena före användningen på användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar i kylskåp (2 - 8 °C) skyddad mot ljus, om inte beredningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### Hållbarhet av spädd infusionslösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats föreligga under 8 timmar vid rumstemperatur när lösningen är skyddad mot ljus, samt upp till fem dygn vid en temperatur på 2 - 8 °C och skyddad mot ljus. Från mikrobiologisk synpunkt ska lösningen användas omedelbart.

Om den spädda infusionslösningen inte används omedelbart är förvaringstiden och -förhållandena före användning på användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar i kylskåp (2 - 8 °C) skyddad mot ljus, om inte beredningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

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

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras under 25 °C.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Beredd lösning ska också skyddas från ljus.

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

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Dacarbazine Lipomed 200 mg levereras som sterilt pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning, i injektionsflaskor av brunfärgat glas (hydrolytisk klass I) och förseglade med frystorningproppar av bromobutylgummi. Injektionsflaskorna med Dacarbazine Lipomed 200 mg har röda borttagbara aluminiumlock och är förpackade i kartonger som innehåller 10 injektionsflaskor.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

### *Rekommendationer för säker hantering*

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

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

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. Området ska sedan rengöras och allt kontaminerat material placeras i en påse eller behållare för cytotoxisk avfall, 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.

Först späds innehållet i en Dacarbazine Lipomed 200 mg-injektionsflaska under aseptiska betingelser med 20 ml vatten för injektionsvätskor. Lösningens densitet är 1,007 g/ml. Den nyligen beredda lösningen som innehåller 10 mg/ml dakarbazin kan administreras som en långsam injektion i venen. För beredning av infusionsvätska för intravenös infusion späds den nyligen beredda lösningen med ytterligare 200 - 300 ml natriumklorid eller 5 % glukoslösning för infusion. Denna lösning ges som en korttidsinfusion under en period av 15 - 30 minuter.

Dacarbazine Lipomed 200 mg är endast avsett för engångsbruk.

Injektionsvätskan eller den spädda lösningen för infusion ska kontrolleras visuellt och endast klar lösning, som är fri från partiklar ska användas. Använd inte lösningen om det finns partiklar i den. Eventuellt överbliven lösning och lösning vars utseende synligt förändrats ska kasseras.

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

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

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Tyskland  
Tfn: +49 7621 1693 472  
Fax: +49 7621 1693 474  
lipomed@lipomed.com

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

30201

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

22.08.2012/01.02.2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.04.2024