

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dacarbazin Lipomed 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Dacarbazin Lipomed 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine zur Einmalentnahme vorgesehene Durchstechflasche von Dacarbazin Lipomed 500 mg enthält 500 mg Dacarbazin (als Dacarbazincitrat, *in situ* gebildet).

Eine zur Einmalentnahme vorgesehene Durchstechflasche von Dacarbazin Lipomed 1000 mg enthält 1000 mg Dacarbazin (als Dacarbazincitrat, *in situ* gebildet).

Nach Rekonstitution von Dacarbazin Lipomed 500 mg mit 50 ml Wasser für Injektionszwecke enthält 1 ml der Lösung 10 mg Dacarbazin (siehe Abschnitt 6.6).

Nach Rekonstitution von Dacarbazin Lipomed 1000 mg mit 50 ml Wasser für Injektionszwecke enthält 1 ml der Lösung 20 mg Dacarbazin (siehe Abschnitt 6.6).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
Weißes gefriergetrocknetes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dacarbazin Lipomed ist indiziert zur Behandlung des metastasierten, malignen Melanoms.

Weitere Anwendungsgebiete von Dacarbazin als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie sind:

- fortgeschrittener Morbus Hodgkin,
- fortgeschrittene Weichteilsarkome (ausgenommen: Mesotheliome, Kaposi-Sarkome) im Erwachsenenalter.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Dacarbazin Lipomed soll nur von erfahrenen Onkologen bzw. Hämatologen durchgeführt werden.

Während der Behandlung mit Dacarbazin Lipomed sind häufige Blutbildkontrollen sowie die Überwachung der Leber- und Nierenfunktion erforderlich. Aufgrund der häufig auftretenden schweren gastrointestinalen Reaktionen sind antiemetische und supportive Maßnahmen indiziert.

Da schwerwiegende gastrointestinale und hämatologische Störungen auftreten können, muss vor jeder Behandlung mit Dacarbazin eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse durchgeführt werden.

Vor der Verabreichung von Dacarbazin Lipomed soll keine Nahrung aufgenommen werden, um den Schweregrad von Übelkeit und Erbrechen zu vermindern. Beim Umgang mit Ausscheidungen und Erbrochenem sind Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.

Dosierung

Im Folgenden genannte Therapieregime können zur Anwendung kommen. Weitere Details sind der aktuellen wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen.

Malignes Melanom

Dacarbazin kann als Monotherapie in Dosen von 200 – 250 mg/m² Körperoberfläche pro Tag intravenös über 5 Tage alle 3 Wochen gegeben werden.

Dacarbazin kann als intravenöse Kurzinfusion (über 20 – 30 Minuten) verabreicht werden.

Alternativ können auch 850 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1 und danach alle 3 Wochen als intravenöse Infusion gegeben werden.

Morbus Hodgkin

Dacarbazin wird in einer täglichen Dosis von 375 mg/m² Körperoberfläche i.v. alle 15 Tage zusammen mit Doxorubicin, Bleomycin und Vinblastin (ABVD-Schema) gegeben.

Weichteilsarkome

Bei Weichteilsarkomen im Erwachsenenalter wird Dacarbazin in täglichen Dosen von 250 mg/m² Körperoberfläche i.v. vom Tag 1 – 5 zusammen mit Doxorubicin alle 3 Wochen gegeben (ADIC-Schema).

Dauer der Therapie

Der behandelnde Arzt soll unter Berücksichtigung des Typs und Stadiums der zugrundeliegenden Erkrankung, der angewendeten Kombinationstherapie, der Response und der Nebenwirkungen von Dacarbazin über die Dauer der Therapie individuell entscheiden.

Bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin werden gewöhnlich 6 Zyklen der ABVD-Kombinationstherapie empfohlen.

Bei metastasiertem, malignem Melanom und fortgeschrittenen Weichteilsarkomen ist die Dauer der Therapie von der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit abhängig.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nieren-/Leberinsuffizienz:

Bei leichter bis mittelschwerer alleiniger Beeinträchtigung der Nieren- oder Leberfunktion ist im Allgemeinen keine Dosisreduktion erforderlich. Bei Patienten mit einer kombinierten Nieren- und Leberfunktionsstörung ist die Elimination von Dacarbazin verzögert. Begründete Empfehlungen zur Dosisreduktion können jedoch derzeit nicht gegeben werden.

Ältere Patienten:

Aufgrund der begrenzten Erfahrung können keine speziellen Instruktionen für die Anwendung bei älteren Patienten gegeben werden.

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dacarbazin Lipomed bei Kindern und Jugendlichen sind bisher noch nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Dacarbazin ist lichtempfindlich. Rekonstituierte Lösungen sollen daher auch während der Anwendung vor Licht geschützt werden (lichtbeständiges Infusionsset).

Die Verabreichung soll mit Vorsicht erfolgen, um eine paravenöse Applikation zu vermeiden, da lokale Schmerzen und Gewebsschädigung auftreten können.

Bei paravenöser Applikation soll die Verabreichung sofort abgebrochen und die verbleibende Dosis über eine andere Vene verabreicht werden.

Geschwindigkeit der Infusion

Dosierungen von 200 bis 850 mg/m² Körperoberfläche sollen als eine i.v.-Infusion über 20 – 30 Minuten gegeben werden.

Es wird empfohlen, die Durchgängigkeit der Vene zunächst mit 5 – 10 ml isotoner Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung zu testen. Die gleichen Lösungen sollen zum Ausspülen des restlichen Arzneimittels aus dem Infusionsschlauch verwendet werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6. Rekonstituierte Lösungen sind klar und schwach gelblich. Verdünnte Infusionslösungen sind klar und nahezu farblos.

4.3 Gegenanzeigen

Dacarbazin Lipomed ist kontraindiziert

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Dacarbazin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- in der Schwangerschaft und Stillzeit,
- bei Leukopenie und/oder Thrombozytopenie,
- bei schwerwiegender Leber- oder Nierenerkrankung,
- in Kombination mit Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird empfohlen, dass Dacarbazin nur unter der Aufsicht eines auf dem Gebiet der Onkologie spezialisierten Arztes, mit den Möglichkeiten einer während und nach der Therapie notwendigen regelmäßigen Kontrolle der klinischen, biochemischen und hämatologischen Parameter, angewendet wird.

Bei Anzeichen einer Funktionsstörung der Leber oder der Nieren oder bei Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion ist die Therapie sofort abzubrechen.

Bei Auftreten einer veno-okklusiven Erkrankung der Leber ist eine weitere Behandlung mit Dacarbazin kontraindiziert.

Hinweis: Der verantwortliche Arzt sollte sich während der Behandlung der Möglichkeit bewusst sein, dass eine seltene, schwerwiegende Komplikation in Form einer Lebernekrose infolge des Verschlusses intrahepatischer Venen auftreten kann. Der regelmäßigen Überwachung von Größe und Funktion der Leber sowie des Blutbildes (insbesondere der Eosinophilen) kommt daher besondere Bedeutung zu. In vereinzelt Verdachtsfällen einer veno-okklusiven Erkrankung war eine frühzeitige Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (zum Beispiel Hydrocortison 300 mg/Tag) mit oder ohne fibrinolytische Substanzen wie Heparin oder Gewebefibrinolyseaktivator erfolgreich (siehe Abschnitt 4.8).

Eine längerfristige Therapie kann zu einer kumulativen Knochenmarktoxizität führen. Die Möglichkeit einer Knochenmarksdepression erfordert eine sorgfältige Überwachung der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Thrombozyten. Die hämatopoetische Toxizität kann ein vorübergehendes Absetzen oder eine Beendigung der Therapie notwendig machen.

Paravenöse Injektion kann zu Gewebsschädigung und starken Schmerzen führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Phenytoin sollte vermieden werden, da die Einschränkung der Resorption von Phenytoin aus dem Gastrointestinaltrakt beim Patienten zu einer Anfälligkeit für Krampfanfälle führen könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Dacarbazin wirkt darüber hinaus mäßig immunsuppressiv. Die Gabe von (attenuierten) Lebendimpfstoffen an Patienten, die durch chemotherapeutische Wirkstoffe wie Dacarbazin immungeschwächt sind, kann zu schwerwiegenden und möglicherweise tödlichen Infektionen führen. Lebendimpfungen sollen bei Patienten, die Dacarbazin erhalten, vermieden werden. Grundsätzlich sollten Lebendimpfstoffe nach Abschluss der Chemotherapie mit Vorsicht angewendet und der Immunstatus des Patienten unter Berücksichtigung der Erkrankung und anderer Behandlungen in Betracht gezogen werden. Soweit verfügbar, können inaktivierte Impfstoffe verwendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Fotemustin kann akute Lungentoxizität (akutes Lungenversagen – ARDS, *Adult Respiratory Distress Syndrome*) mit potenziell tödlichem Ausgang hervorrufen. Fotemustin und Dacarbazin sollten nicht gleichzeitig angewendet werden.

Hepatotoxische Arzneimittel und Alkohol sind während der Chemotherapie kontraindiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Dacarbazin (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Dacarbazin Lipomed und bis zu 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männern wird empfohlen, während sie Dacarbazin Lipomed erhalten und bis zu 3 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und kein Kind zu zeugen.

Patientinnen, die eine Schwangerschaft erwägen, sollten nach dem Ende des Verhütungszeitraums eine genetische Beratung in Anspruch nehmen (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche:

Dacarbazin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, bis weitere Daten vorliegen.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Gelbfieberimpfstoff ist aufgrund des Risikos einer tödlichen systemischen Erkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der Erhöhung des Thromboserisikos im Fall von Tumorerkrankungen wird häufig eine gerinnungshemmende Behandlung verabreicht. Wegen der starken intraindividuellen Variabilität der Gerinnungsfähigkeit im Verlauf von Erkrankungen sowie der Möglichkeit von Wechselwirkungen zwischen oralen Gerinnungshemmern und antineoplastischer Chemotherapie muss die INR des Patienten im Fall einer Behandlung mit oralen Gerinnungshemmern häufiger überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Phenytoin kann die Resorption von Phenytoin aus dem Gastrointestinaltrakt einschränken und beim Patienten zu einer Anfälligkeit für Krampfanfälle führen (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte wegen des Risikos für das Auftreten von schwerwiegenden und potenziell tödlich verlaufenden Infektionen während der Dacarbazin-Therapie vermieden werden. Lebendimpfstoffe sollten nach Abschluss der Chemotherapie mit Vorsicht angewendet und frühestens 3 Monate nach Gabe der letzten Chemotherapiedosis geimpft werden. Es wird empfohlen, falls verfügbar, einen inaktivierten Impfstoff zu verwenden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von Cyclosporin (und durch Extrapolation Tacrolimus) ist sorgfältig zu überdenken, da diese Wirkstoffe eine übermäßige Immunsuppression mit dem Risiko der Lymphoproliferation herbeiführen können.

Die gleichzeitige Anwendung von Fotemustin kann akute Lungentoxizität (akutes Lungenversagen – ARDS, *Adult Respiratory Distress Syndrome*) hervorrufen. Fotemustin und Dacarbazin dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden. Dacarbazin sollte mindestens über eine Woche nach Beendigung der Anwendung von Fotemustin angewendet werden.

Myelotoxische Interaktionen mit anderen knochenmarktoxischen Therapiemodalitäten (insbesondere anderen Zytostatika, Bestrahlung) sind möglich.

Es wurden keine Studien zur Untersuchung eines möglichen phänotypabhängigen Metabolismus durchgeführt. Die Hydroxylierung der Muttersubstanz zu Metaboliten mit antineoplastischer Aktivität wurde jedoch nachgewiesen.

Dacarbazin wird durch Cytochrom P450 (CYP1A1, CYP1A2 und CYP2E1) metabolisiert. Dies ist bei einer gleichzeitigen Gabe anderer Arzneimittel, die durch dieselben Leberenzyme metabolisiert werden, zu berücksichtigen.

Dacarbazin kann die Wirkungen von Methoxypsoralen durch Photosensibilisierung verstärken.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit:

Dacarbazin hat sich bei Tieren als mutagen, teratogen und kanzerogen erwiesen. Daher muss von einem erhöhten Risiko teratogener Wirkungen beim Menschen ausgegangen werden. Dacarbazin ist deshalb während der Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4). Es ist nicht bekannt, ob Dacarbazin plazentagängig ist oder in die Muttermilch übertritt.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Dacarbazin (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Dacarbazin Lipomed und bis zu 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männern wird empfohlen, während sie Dacarbazin Lipomed erhalten und bis zu 3 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und kein Kind zu zeugen.

Fertilität

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Dacarbazin sollten sich die Patienten vor Beginn der Behandlung mit Dacarbazin bezüglich Optionen zur Fertilitäts-erhaltung beraten lassen. Nach dem Behandlungsende wird Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen, angeraten, eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dacarbazin kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durch seine zentralnervösen Nebenwirkungen sowie das Auslösen von Übelkeit und Erbrechen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Häufigkeiten:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Anorexie, Übelkeit und Erbrechen) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, wie Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie. Letztere treten dosisabhängig und verzögert auf, mit Talwerten oft erst nach 3 – 4 Wochen.

Systemorganklasse	Häufigkeiten		
	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Infektionen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Knochenmarksuppression		Panzytopenie, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen des Nervensystems			Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Lethargie, Krämpfe, Parästhesien im Gesicht
Augenerkrankungen		Verschwommenes Sehen	Sehstörungen
Gefäßerkrankungen			Flush-Symptomatik
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Anorexie, Übelkeit, Erbrechen		Diarrhöe
Leber- und Gallenerkrankungen		Hepatotoxizität	Lebernekrosen infolge Lebervenenverschluss (veno-okklusives Syndrom – VOD), Budd-Chiari-Syndrom mit möglicherweise tödlichem Ausgang
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Störungen der Nierenfunktion mit erhöhten Kreatinin- und Harnstoffwerten im Blut
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Alopezie, Hyperpigmentierung, Photosensibilisierung, vorübergehender Ausschlag	Erytheme, makulopapulöse Exantheme, Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Grippeähnliche Beschwerden, allgemeines Krankheitsgefühl	Lokale Beschwerden am Verabreichungsort
Untersuchungen			Leberenzym erhöhungen, erhöhte Transaminasen (AST, ALT), erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Anorexie, Übelkeit und Erbrechen sind häufig und schwerwiegend. In seltenen Fällen wurde Durchfall beobachtet.

Die häufig zu beobachtenden Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) sind dosisabhängig und treten verzögert ein; der jeweilige Talwert wird oft erst nach 3 bis 4 Wochen erreicht. In seltenen Fällen wurden Panzytopenie und Agranulozytose beschrieben.

Grippeähnliche Symptome mit Abgeschlagenheit, Schüttelfrost, Fieber und Muskelschmerzen werden gelegentlich während oder erst Tage nach der Verabreichung von Dacarbazin beobachtet. Diese Beschwerden können bei der nächsten Infusion erneut auftreten.

In seltenen Fällen wurden erhöhte Leberenzyme (z. B. alkalische Phosphatase) beobachtet.

Nach Gabe von Dacarbazin in Mono- oder Kombinationschemotherapie wurden selten Lebernekrosen infolge eines Verschlusses der intrahepatischen Lebervenen (veno-okklusives Syndrom) beobachtet. Dieses Syndrom trat üblicherweise während des 2. Therapiezyklus auf. Die Symptome umfassten Fieber, Eosinophilie, Schmerzen im Abdomen, vergrößerte Leber, Gelbsucht und Schock, mit einer raschen Verschlechterung innerhalb von wenigen Stunden oder Tagen. Da auch Todesfälle beschrieben wurden, kommt der regelmäßigen Überwachung der Lebergröße, -funktion und des Blutbildes (insbesondere Eosinophile) besondere Bedeutung zu. Eine Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (zum Beispiel Hydrocortison 300 mg/Tag), mit oder ohne fibrinolytische Substanzen wie Heparin oder Gewebsplasminogenaktivator, war bei einzelnen Verdachtsfällen eines veno-okklusiven Syndroms erfolgreich (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4).

Lokale Beschwerden am Verabreichungsort wie Venenreizungen und ein Teil der systemischen Nebenwirkungen sollen auf der Bildung von Photoabbauprodukten beruhen.

Störungen der Nierenfunktion mit Anstieg der Blutspiegel harnpflichtiger Substanzen sind selten.

Zentralnervöse Störungen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit, Lethargie oder Krämpfe sind selten. Parästhesien im Gesicht und Flush-Symptomatik können kurz nach der Applikation auftreten.

Allergische Erscheinungen der Haut in Form von Erythemen, makulopapulösen Exanthenen oder Urtikaria werden selten beobachtet. Alopezie, Hyperpigmentation und Photosensibilisierung der Haut können gelegentlich auftreten. In seltenen Fällen sind anaphylaktische Reaktionen beschrieben worden.

Bei versehentlicher paravenöser Applikation muss mit lokalen Schmerzen und Nekrosen gerechnet werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen:

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Nach Überdosierung muss mit schwerer Knochenmarktoxizität bis hin zur Knochenmarkaplasie gerechnet werden, die mit einer Verzögerung von bis zu 2 Wochen eintreten kann. Die Zeit bis zum Erreichen des Leukozyten- und Thrombozyten-Talwerts kann 4 Wochen betragen. Bereits bei Verdacht auf Überdosierung ist eine längerfristige, engmaschige hämatologische Überwachung unabdingbar.

Hypotensive Episoden wurden im Zusammenhang mit hohen Dosierungen von Dacarbazin (> 850 mg/m²) beobachtet. Falls Hypotonie auftritt, wird unterstützende Behandlung empfohlen, zum Beispiel Hydrierung mit 500 ml Natriumchloridlösung 0,9%.

Da kein bekanntes Antidot zur Verfügung steht, ist bei jeder Verabreichung besondere Sorgfalt hinsichtlich der Vermeidung einer Überdosierung erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alkylierende Mittel, ATC-Code: L01AX04

Dacarbazin ist ein Zytostatikum. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer zellzyklusphasenunspezifischen Hemmung des Zellwachstums und einer Hemmung der DNS-Synthese. Ein alkylierender Effekt wurde ebenfalls nachgewiesen, und es könnten noch weitere zytostatische Mechanismen durch Dacarbazin beeinflusst werden.

Dacarbazin selbst wird als unwirksam angesehen. Es wird jedoch rasch durch mikrosomale N-Demethylierung in 5-Amino-imidazol-4-carboxamid und ein Methyl-Kation umgewandelt, das für die alkylierenden Wirkungen des Arzneimittels verantwortlich ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Anwendung gelangt Dacarbazin schnell aus dem Intravasalraum in die Gewebe. Die Plasma-Eiweißbindung beträgt 5%. Die Kinetik von Dacarbazin im Plasma verläuft biphasisch. Die initiale (Verteilungs-) Halbwertszeit beträgt nur ca. 20 Minuten, die terminale Halbwertszeit 0,5 bis 3,5 Stunden.

Dacarbazin passiert in beschränktem Maß die Blut-Hirn-Schranke; die Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit werden mit etwa 14% der Plasmakonzentrationen angegeben.

Dacarbazin ist inaktiv, bis es in der Leber von Cytochrom P450 metabolisiert wird und die reaktiven, N-demethylierten Spezies HMMTIC und MTIC gebildet werden. Dies wird durch CYP1A1, CYP1A2 und CYP2E1 katalysiert. MTIC wird weiter zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) metabolisiert. Dacarbazin wird vorwiegend in der Leber durch Hydroxylierung und Demethylierung abgebaut; ca. 20 bis 50% wird unverändert über die Nieren durch tubuläre Sekretion ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Dacarbazin besitzt aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften mutagene, karzinogene und teratogene Wirkungen, die in experimentellen Testsystemen nachweisbar sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zitronensäure-Monohydrat (E 330) und Mannitol (E 421).

6.2 Inkompatibilitäten

Chemische Inkompatibilitäten der Dacarbazin-Lösung mit Heparin, Hydrocortison, L-Cystein und Natriumhydrogencarbonat sind zu beachten.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, dürfen Dacarbazin Lipomed 500 mg und Dacarbazin Lipomed 1000 mg nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 8 Stunden bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur und vor Licht geschützt sowie für 5 Tage bei Aufbewahrung bei 2 bis 8°C und vor Licht geschützt nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden.

Wenn die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die rekonstituierte Lösung sollte nicht länger als 24 Stunden in einem Kühlschrank (2°C bis 8°C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden, es sei denn, die Rekonstitution hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Haltbarkeit der verdünnten Infusionslösung

Die chemische und physikalische Anbruchstabilität wurde für 8 Stunden bei Aufbewahrung bei Raumtemperatur und vor Licht geschützt sowie für 5 Tage bei Aufbewahrung bei 2 bis 8°C und vor Licht geschützt nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Infusionslösung sofort verwendet werden.

Wenn die verdünnte Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die verdünnte Infusionslösung sollte nicht länger als 24 Stunden in einem Kühlschrank (2°C bis 8°C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden, es sei denn, die Rekonstitution und die Verdünnung haben unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die gesamte Dauer der Aufbewahrung nach dem Öffnen des Arzneimittels 24 Stunden nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern, die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rekonstituierte Lösungen sollen ebenfalls vor Licht geschützt werden.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten/verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dacarbazin Lipomed 500 mg und Dacarbazin Lipomed 1000 mg werden als steriles Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung in braunen Durchstechflaschen (hydrolytische Klasse I) zur Einmalentnahme angeboten. Die Durchstechflaschen sind mit Brombutylkautschuk-Gefriertrocknungsstopfen verschlossen. Durchstechflaschen mit Dacarbazin Lipomed 500 mg sind mit grauen Aluminiumbördelkappen versehen, Durchstechflaschen mit Dacarbazin Lipomed 1000 mg sind mit roten Aluminiumbördelkappen versehen. Dacarbazin Lipomed 500 mg und Dacarbazin Lipomed 1000 mg sind in Kartons zu je 1 Durchstechflasche verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Empfehlungen zur Sicherheit bei der Anwendung

Bei Dacarbazin handelt es sich um einen antineoplastischen Wirkstoff. Vor der Zubereitung sollen die jeweiligen Richtlinien bezüglich des Umgangs mit zytotoxischen Stoffen beachtet werden.

Dacarbazin-Lösungen sollen nur von geschultem Personal zubereitet werden. Wie bei allen zytotoxischen Wirkstoffen sollen Vorkehrungen zum Schutz des Personals getroffen werden. Bei Bestehen einer Schwangerschaft soll der Umgang mit zytotoxischen Wirkstoffen generell vermieden werden. Die Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung soll in einem ausgewiesenen Bereich und über einem abwaschbaren Tablett oder auf saugfähigem Papier mit Plastikrückseite vorgenommen werden. Das Tragen eines geeigneten Augenschutzes, von Einmalhandschuhen, Gesichtsmaske und Einmalschürze ist zu empfehlen. Um ein Auslaufen zu verhindern, sollen Spritzen und Infusionssets vorsichtig zusammengesetzt werden (die Verwendung von Luer Lock Adaptern wird empfohlen).

Nach Beendigung der Arbeit sollen alle exponierten Oberflächen gründlich gereinigt, Hände und Gesicht gewaschen werden.

Im Falle eines Verschüttens sollen die Anwender Handschuhe, Gesichtsmasken, Augenschutz und Einmalschürzen anlegen und das verschüttete Material mit saugfähigem Material, welches zu diesem Zweck in dem Arbeitsbereich bereitliegt, aufwischen. Der Bereich soll dann gereinigt und alle kontaminierten Materialien in einen Beutel für zytotoxische Sonderabfälle überführt oder für die Verbrennung verschlossen aufbewahrt werden.

Zubereitung der Lösung zur intravenösen Applikation

Dacarbazin-Lösungen sind unmittelbar vor dem Gebrauch zuzubereiten. Dacarbazin ist lichtempfindlich. Während der Anwendung soll das Infusionsbehältnis und Verabreichungsset vor Tageslicht geschützt werden, z. B. durch Verwendung eines lichtgeschützten PVC-Infusionssets. Andere Infusionssets sollen z. B. mit UV-resistenter Aluminiumfolie umwickelt werden.

Der Inhalt einer Durchstechflasche Dacarbazin Lipomed 500 mg wird unter aseptischen Bedingungen zunächst mit 50 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Die Dichte der Lösung ist 1,007 g/ml. Die erhaltene Lösung muss in 200 – 300 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden. Die applikationsfertige Infusionslösung (1,4 – 2,0 mg/ml) soll über einen Zeitraum von 20 – 30 Minuten i.v. gegeben werden.

Der Inhalt einer Durchstechflasche Dacarbazin Lipomed 1000 mg wird unter aseptischen Bedingungen zunächst mit 50 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Die Dichte der Lösung ist 1,015 g/ml. Die erhaltene Lösung muss in 200 – 300 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt werden. Die applikationsfertige Infusionslösung (2,8 – 4,0 mg/ml) soll über einen Zeitraum von 20 – 30 Minuten i.v. gegeben werden.

Dacarbazin Lipomed 500 mg und Dacarbazin Lipomed 1000 mg sind für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die verdünnte Infusionslösung soll visuell geprüft und nur klare Lösungen, die praktisch frei von Partikeln sind, verwendet werden. Die Lösung nicht verwenden, wenn Partikel vorhanden sind. Jeder Teil des Inhalts, welcher nach Gebrauch zurückbleibt, soll verworfen werden. Dies gilt auch für Lösungen, deren Aussehen sich verändert hat.

Rekonstituierte Lösungen sind klar und schwach gelblich. Verdünnte Infusionslösungen sind klar und nahezu farblos.

Entsorgung: Sämtliche für den Lösungsvorgang und für die Applikation verwendeten Materialien sollen den üblichen Standards entsprechend (Verbrennung) entsorgt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lipomed GmbH
Hegenheimer Str. 2
D-79576 Weil am Rhein
Deutschland
Tel: +49 7621 1693 472
Fax: +49 7621 1693 474
E-Mail: lipomed@lipomed.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Dacarbazin Lipomed 500 mg: 137557
Dacarbazin Lipomed 1000 mg: 137558

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
Dacarbazin Lipomed 500 mg: 10.04.2017
Dacarbazin Lipomed 1000 mg: 30.03.2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
Dacarbazin Lipomed 500 mg: 10.02.2022
Dacarbazin Lipomed 1000 mg: 10.02.2022

10. STAND DER INFORMATION

04/2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.