

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dacarbazin Lipomed 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine zur Einmalentnahme vorgesehene Durchstechflasche von Dacarbazin Lipomed 200 mg enthält 200 mg Dacarbazin (als Dacarbazincitrat, *in situ* gebildet).

Nach Rekonstitution von Dacarbazin Lipomed 200 mg mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke enthält 1 ml der Lösung 10 mg Dacarbazin (siehe Abschnitt 6.6).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung.

Weißes gefriergetrocknetes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Dacarbazin Lipomed ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem, malignem Melanom.

Weitere Anwendungsgebiete von Dacarbazin als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie sind:

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Dacarbazin Lipomed sollte nur von onkologisch beziehungsweise hämatologisch erfahrenen Ärzten 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 sollte 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 bis 250 mg/m² Körperoberfläche/

Tag intravenös über 5 Tage alle 3 Wochen gegeben werden.

Als Alternative zur langsamen intravenösen Injektion kann Dacarbazin als Kurzzeitinfusion (über 15–30 Minuten) verabreicht werden.

Es besteht auch die Möglichkeit, 850 mg/m² Körperoberfläche am Tag 1 und danach alle 3 Wochen als intravenöse Infusion zu geben.

Morbus Hodgkin

Dacarbazin wird in einer Tagesdosis von 375 mg/m² Körperoberfläche intravenös alle 15 Tage in Kombination mit Doxorubicin, Bleomycin und Vinblastin verabreicht (ABVD-Regime).

Weichteilsarkome

Zur Behandlung von Weichteilsarkomen bei Erwachsenen wird Dacarbazin in Tagesdosen von 250 mg/m² Körperoberfläche intravenös (Tage 1–5) in Kombination mit Doxorubicin alle 3 Wochen verabreicht (ADIC-Regime).

Dauer der Therapie

Der behandelnde Arzt sollte 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 sollten daher auch während der Anwendung vor Licht geschützt werden (lichtbeständiges Infusionsset).

Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen, um eine paravenöse Applikation zu vermeiden, da lokale Schmerzen und Gewebeschädigung auftreten können.

Bei paravenöser Applikation sollte die Anwendung sofort abgebrochen und die verbleibende Dosis über eine andere Vene gegeben werden.

Geschwindigkeit der Injektion/Infusion

Dosen von bis zu 200 mg/m² können als langsame intravenöse Injektion über etwa 1 Minute gegeben werden. Höhere Dosen (in einem Bereich von 200 bis 850 mg/m²) sind als intravenöse Infusion über 15 bis 30 Minuten zu verabreichen.

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

Zubereitungen von Dacarbazin Lipomed 200 sind nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke ohne weitere Verdünnung mit isotoner Natriumchloridlösung oder Glucose 5 % hypotomol (ca. 100 mOsmol/kg) und sollten daher nicht als intravenöse Bolusinjektion über wenige Sekunden, sondern durch langsame intravenöse Injektion, z. B. über 1 Minute, verabreicht 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 schwerer 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.

Anmerkung: 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 vereinzelten Verdachtsfällen einer veno-okklusiven Erkrankung war eine Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (zum Beispiel Hydrocortison 300 mg/Tag) mit oder ohne

**Dacarbazin Lipomed 200 mg
Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung**



fibrinolytische Substanzen wie Heparin oder Gewebeplasminogenaktivator erfolgreich (siehe Abschnitt 4.8).

Eine längerfristige Therapie kann zu einer kumulativen Knochenmarktoxizität führen. Die Möglichkeit einer Knochenmarksuppression 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 ist zu vermeiden, da das Risiko einer Exazerbation von Krämpfen infolge verminderter Resorption von Phenytoin aus dem Verdauungstrakt besteht (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 sollten bei Patienten, die Dacarbazin erhalten, vermieden werden. Soweit verfügbar, können inaktivierte Impfstoffe verwendet 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.

Umgang mit Dacarbazin:

Der Umgang mit Dacarbazin erfolgt gemäß den für Zytostatika mit mutagenen, karzinogenen und teratogenen Eigenschaften vorgesehenen Richtlinien.

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 angewendet. Wegen der starken intra-

individuellen 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 ist zu vermeiden, da das Risiko einer Exazerbation von Krämpfen infolge verminderter Resorption von Phenytoin aus dem Verdauungstrakt besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von attenuierten Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden, da das Risiko einer systemischen, möglicherweise tödlichen Erkrankung besteht. Dieses Risiko ist bei Patienten, die durch ihre Grunderkrankung bereits immunsupprimiert sind, erhöht. Es wird empfohlen, soweit verfügbar einen inaktivierten Impfstoff zu verwenden (Poliomyelitis) (siehe auch Abschnitt 4.4).

Eine gleichzeitige Gabe 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 Gabe von Fotemustin kann akute Lungentoxizität hervorrufen (Atemnotsyndrom bei Erwachsenen). Fotemustin und Dacarbazin dürfen nicht gleichzeitig 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 Methoxy-psoralen 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 darf deshalb während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden (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 Fertilitätserhaltung 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 (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 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.

Siehe Tabelle auf Seite 3

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 Anwendung 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 Syn-

| Systemorganklasse | Häufigkeiten | | |
|--|--|--|--|
| | Häufig (≥ 1/100, < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) | Selten (≥ 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 Leber- venenverschluss (veno-okklusives Syndrom), Budd-Chiari-Syndrom mit möglicherweise tödlichem Ausgang |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | Störungen der Nierenfunktion mit erhöhten Kreatinin- und Harnstoff- werten im Blut |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Alopezie, Hyperpigmentierung, Photosensibilisierung, vorüberge- hender 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) |

drom 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) während der Therapie besondere Bedeutung zu. Eine Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (zum Beispiel Hydrocortison 300 mg/Tag), mit oder ohne fibrinolytische Substanzen wie Heparin oder Tissue Plasminogen Activator, war bei einzelnen Verdachtsfällen eines veno-okklusiven Syndroms erfolgreich (siehe 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, Hyperpigmentierung 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: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

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 Anwendung 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 zellzyklusunspezifischen 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-imi-dazol-4-carboxamid und ein Methyl-Kation umgewandelt, das für die alkylierenden Wirkungen verantwortlich ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Anwendung gelangt Dacarbazin schnell aus dem Intra- in den Extravasalarraum 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

Citronensäure-Monohydrat 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, darf Dacarbazin Lipomed 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 °C 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 sollte 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 Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rekonstituierte Lösungen sollten ebenfalls vor Licht geschützt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution/Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dacarbazin Lipomed 200 mg wird als steriles Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung in braunen Durchstechflaschen (hydrolytische Klasse I) zur Einmalentnahme angeboten. Die Durchstechflaschen sind mit Brombutylkautschuk-Gefrierocknungsstopfen verschlossen. Durchstechflaschen mit Dacarbazin Lipomed 200 mg sind mit roten Aluminiumbördelkappen versehen und in Kartons zu je 10 Durchstechflaschen verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Dacarbazin-Lösungen sollten nur von geschultem Personal zubereitet werden. Wie bei allen zytotoxischen Wirkstoffen sollten Vorkehrungen zum Schutz des Personals getroffen werden. Bei Bestehen einer Schwangerschaft sollte der Umgang mit zytotoxischen Wirkstoffen generell vermieden werden. Die Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung sollte 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, sollten

Spritzen und Infusionssets vorsichtig zusammengesetzt werden (die Verwendung von Luer Lock Adaptern wird empfohlen).

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

Im Falle eines Verschüttens sollten 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 sollte 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 der Anwendung zuzubereiten. Dacarbazin ist lichtempfindlich. Während der Anwendung sollte das Infusionsbehältnis und -set vor Tageslicht geschützt werden, z. B. durch Verwendung eines lichtgeschützten PVC-Infusionssets. Andere Infusionssets sollten z. B. mit UV-resistenter Aluminiumfolie umwickelt werden.

Der Inhalt einer Durchstechflasche Dacarbazin Lipomed 200 mg wird unter aseptischen Bedingungen zunächst mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Die Dichte der Lösung ist 1,007 g/ml. Diese frisch zubereitete Lösung, die 10 mg/ml Dacarbazin enthält, kann mittels langsamer intravenöser Injektion appliziert werden.

Zur Herstellung einer intravenösen Infusionslösung muss die Lösung in 200–300 ml isotoner Natriumchloridlösung oder Glucose 5% verdünnt werden. Die Lösung wird über einen Zeitraum von 15 bis 30 Minuten als Kurzzeitinfusion gegeben.

Dacarbazin Lipomed 200 mg ist für die einmalige Anwendung bestimmt.

Die Injektionslösung oder die verdünnte Infusionslösung sollten 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 Anwendung zurückbleibt, sollte 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 sollten den üblichen nationalen Standards entsprechend (Verbrennung) entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

74525.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

22. April 2010/16. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

