

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dacarbazine medac 100 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Dacarbazine medac 200 mg – Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Dacarbazine medac 500 mg – Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Dacarbazine medac 1 000 mg – Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede zur Einmalentnahme vorgesehene Durchstechflasche von Dacarbazine medac 100 mg enthält 100 mg Dacarbazin (als Dacarbazincitrat, in situ gebildet). Nach Rekonstitution enthält Dacarbazine medac 100 mg 10 mg/ml Dacarbazin.

Jede zur Einmalentnahme vorgesehene Durchstechflasche von Dacarbazine medac 200 mg enthält 200 mg Dacarbazin (als Dacarbazincitrat, in situ gebildet). Nach Rekonstitution enthält Dacarbazine medac 200 mg 10 mg/ml Dacarbazin.

Jede zur Einmalentnahme vorgesehene Durchstechflasche von Dacarbazine medac 500 mg enthält 500 mg Dacarbazin (als Dacarbazincitrat, in situ gebildet). Nach Rekonstitution und anschließender Verdünnung enthält Dacarbazine medac 500 mg 1,4 – 2,0 mg/ml Dacarbazin.

Jede zur Einmalentnahme vorgesehene Durchstechflasche von Dacarbazine medac 1000 mg enthält 1000 mg Dacarbazin (als Dacarbazincitrat, in situ gebildet). Nach Rekonstitution und anschließender Verdünnung enthält Dacarbazine medac 1 000 mg 2,8 – 4,0 mg/ml Dacarbazin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Dacarbazine medac 100 mg (200 mg): Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.
Dacarbazine medac 500 mg (1 000 mg): Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.
Dacarbazine medac ist ein weißes oder hellgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dacarbazin wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem, malignem Melanom.

Weitere Anwendungsgebiete von Dacarbazin als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie sind:

- Fortgeschrittener Morbus Hodgkin.
- Fortgeschrittene Weichteilsarkome im Erwachsenenalter (ausgenommen: Mesotheliome, Kaposi-Sarkome).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Dacarbazin sollte nur von erfahrenen Onkologen oder Hämatologen durchgeführt werden.

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

Malignes Melanom

Dacarbazin kann als Monotherapie in Dosierungen von 200 – 250 mg/m² Körperoberfläche pro Tag als i.v.-Injektion über 5 Tage alle 3 Wochen gegeben werden.

Als Alternative zur intravenösen Bolusinjektion kann Dacarbazin auch als intravenöse Kurzinfusion (über 15 – 30 Minuten) verabreicht werden.

Ebenso ist es möglich, am Tag 1 und danach einmal alle 3 Wochen 850 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion zu verabreichen.

Morbus Hodgkin

Dacarbazin wird als Einzeldosis von 375 mg/m² Körperoberfläche i.v. jeden 15. Tag zusammen mit Doxorubicin, Bleomycin und Vinblastin (ABVD-Schema) verabreicht.

Weichteilsarkome bei Erwachsenen

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

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

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

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

Nieren-und/oder Leberfunktionsstörung

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 verlängert. Dennoch können derzeit keine gültigen Empfehlungen zur Dosisreduktion gegeben werden.

Ältere Menschen

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dacarbazin bei Kindern/Jugendlichen im Alter von < 15 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Bis weitere Erfahrungswerte vorliegen, können keine speziellen Empfehlungen für die Verwendung von Dacarbazin bei Kindern und Jugendlichen gegeben werden.

Art der Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

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

Die Verabreichung sollte mit Vorsicht erfolgen, um eine paravenöse Injektion zu vermeiden, da lokale Schmerzen und Gewebsschädigung auftreten können. Bei paravenöser Applikation sollte die Injektion sofort abgebrochen und die verbleibende Dosis über eine andere Vene verabreicht werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Verabreichungsgeschwindigkeit

Dosierungen von bis zu 200 mg/m² können als langsame i.v.-Injektion verabreicht werden. Höhere Dosierungen (von 200 bis 850 mg/m²) sollten als i.v.-Infusion über 15 – 30 Minuten gegeben werden. Es wird empfohlen, die Durchlässigkeit der Vene zunächst mit 5 – 10 ml 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glucose-Infusionslösung zu testen. Die gleichen Lösungen sollten nach der Infusion zum Ausspülen des restlichen Arzneimittels aus dem Infusionsschlauch verwendet werden.

Nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke ohne weitere Verdünnung mit 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glucose-Infusionslösung sind die Zubereitungen von Dacarbazin 100 mg und 200 mg hypo-osmolar (ca. 100 mOsmol/kg) und sollten daher als langsame intravenöse Injektion, z. B. über eine Minute und nicht als i.v. Bolus innerhalb weniger Sekunden, verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Schwangerschaft oder Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6),
- Leukopenie und/oder Thrombozytopenie,
- Schwere Leber- oder Nierenerkrankungen.

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, verabreicht wird.

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

Wenn Anzeichen eines veno-okklusiven Syndroms der Leber (Verschluss der intrahepatischen Lebervenen) auftreten, ist die weitere Therapie mit Dacarbazin kontraindiziert.

Hinweis: Der behandelnde Arzt muss über die Möglichkeit einer während der Therapie auftretenden seltenen, schwerwiegenden Komplikation in Form einer Lebernekrose infolge des Verschlusses intrahepatischer Venen Bescheid wissen. Die regelmäßige Überwachung von Lebergröße, -funktion und des Blutbildes (insbesondere Eosinophile) ist daher erforderlich. Eine Behandlung mit hochdosierten Kortikoiden (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 Abschnitt 4.8).

Eine längerfristige Therapie kann zu einer kumulativen Knochenmarktoxizität führen. Aufgrund einer möglichen Knochenmarksuppression ist eine sorgfältige Überwachung der roten und weißen Blutkörperchen und Blutplättchen notwendig. Die hämopoetische Toxizität kann ein vorübergehendes Absetzen bzw. einen Abbruch der Therapie erforderlich machen.

Eine paravenöse Applikation des Arzneimittels 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 mäßig immunsuppressiv. Die Impfung mit Lebendimpfstoffen von Patienten, deren Immunsystem auf Grund einer Behandlung mit Chemotherapeutika wie Dacarbazin geschwächt ist, kann zu schwerwiegenden und potenziell tödlich verlaufenden Infektionen führen. Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen sollte daher während der Behandlung mit Dacarbazin 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. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen sollte frühestens 3 Monate nach Abschluss der Chemotherapie vorgenommen werden. Es können inaktivierte Impfstoffe verwendet werden, falls vorhanden.

Fotemustin und Dacarbazin sollten nicht gleichzeitig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Chemotherapie sind hepatotoxische Arzneimittel und Alkohol zu meiden.

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 Dacarbazine medac und bis zu 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Männern wird empfohlen, während sie Dacarbazine medac 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

Bis weitere Erfahrungswerte vorliegen wird die Anwendung von Dacarbazin bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung, siehe Abschnitt 6.6.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Myelotoxische Interaktionen sind bei vorangegangener oder gleichzeitiger Anwendung anderer knochenmarktoxischer Therapien (insbesondere anderen Zytostatika, Bestrahlung) möglich.

Studien über einen möglichen phänotypischen Metabolismus wurden nicht durchgeführt. Die Hydroxylierung der Ursprungssubstanz zu Verbindungen mit Antitumoraktivität ist jedoch nachgewiesen.

Dacarbazin wird durch Cytochrom P450 (CYP1A1, CYP1A2 und CYP2E1) metabolisiert. Dies muss berücksichtigt werden, falls andere Arzneimittel zusammen mit Dacarbazin gegeben werden, die durch dieselben Leberenzyme metabolisiert werden.

Dacarbazin kann die Wirkung von Methoxypsoralen durch Photosensibilisierung verstärken.

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).

Bei malignen Erkrankungen besteht ein erhöhtes Thromboserisiko. Eine Begleitbehandlung mit Antikoagulanzen ist daher üblich. Wenn der Patient orale Antikoagulanzen einnehmen soll, müssen häufigere INR-Kontrollen durchgeführt werden, weil große interindividuelle Unterschiede bei der Koagulation bestehen und mit möglichen Wechselwirkungen zwischen Antikoagulanzen und Zytostatika zu rechnen ist.

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).

Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin (und ggf. auch von Tacrolimus) muss sorgfältig abgewogen werden, weil diese Arzneimittel eine exzessive Immunsuppression und Lymphoproliferation bewirken können.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Dacarbazine wurde eine mutagene, teratogene und karzinogene Wirkung am Tier nachgewiesen. Es muss daher auch für den Menschen ein erhöhtes teratogenes Risiko angenommen werden. Aus diesem Grund ist Dacarbazine medac während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Dacarbazine (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Dacarbazine medac und bis zu 6 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männern wird empfohlen, während sie Dacarbazine medac erhalten und bis zu 3 Monate nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und kein Kind zu zeugen.

Stillzeit

Dacarbazine medac ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Dacarbazine sollten sich die Patienten vor Beginn der Behandlung mit Dacarbazine bezüglich Optionen zur Fertilitätserschaltung 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

Dacarbazine kann aufgrund zentralnervöser Nebenwirkungen, aber auch durch Auslösen von Übelkeit und Erbrechen zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder des Bedienens von Maschinen führen.

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)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die am häufigsten berichteten 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, die oft erst nach 3 – 4 Wochen auftreten.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<u>Gelegentlich</u> Infektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<u>Häufig</u> Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie <u>Selten</u> Panzytopenie, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems	<u>Selten</u> Anaphylaktische Reaktionen
Erkrankungen des Nervensystems	<u>Selten</u> Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit, Lethargie, Krämpfe, Parästhesien im Gesicht
Gefäßerkrankungen	<u>Selten</u> Flush-Symptomatik
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Häufig</u> Anorexie, Übelkeit, Erbrechen <u>Selten</u> Diarrhöe
Leber- und Gallenerkrankungen	<u>Selten</u> Lebernekrosen infolge Lebervenenverschluss (veno-okklusives Syndrom), Budd-Chiari-Syndrom (mit potenziell tödlichem Verlauf)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Selten</u> Störungen der Nierenfunktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<u>Gelegentlich</u> Alopezie, Hyperpigmentierung, Photosensibilisierung <u>Selten</u> Erytheme, makulopapulöse Exantheme, Urtikaria
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<u>Gelegentlich</u> Grippe-ähnliche Beschwerden <u>Selten</u> Lokale Beschwerden am Verabreichungsort
Untersuchungen	<u>Selten</u> Leberenzym erhöhungen (z. B. alkalische Phosphatase, ASAT, ALAT), erhöhte Blutspiegel von Lactatdehydrogenase (LDH), Kreatinin, Harnstoff

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die häufig zu beobachtenden Blutbildveränderungen (Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie) treten dosisabhängig und verzögert auf, mit Talwerten oft erst nach 3 – 4 Wochen.

Grippeähnliche Beschwerden mit Abgeschlagenheit, Schüttelfrost, Fieber und Muskelschmerzen werden gelegentlich während oder oft erst Tage nach der Dacarbazin-Applikation beobachtet. Diese Störungen können bei der nächsten Infusion erneut auftreten.

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 Stunden oder wenigen Tagen. Da auch Todesfälle beschrieben wurden, muss besondere Sorgfalt erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Lokale Beschwerden am Verabreichungsort und ein Teil der systemischen Nebenwirkungen sollen auf der Bildung von Abbauprodukten durch Lichteinfluss beruhen.

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.

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Überdosierung muss in erster Linie mit schwerer Knochenmarktoxizität bis zur Knochenmarkaplasie gerechnet werden, die bis zu 2 Wochen verzögert auftreten kann. Der Zeitpunkt bis zum Absinken der Leukozyten und Thrombozyten auf den Talwert kann 4 Wochen betragen. Daher muss – auch wenn nur ein Verdacht auf eine Überdosierung besteht – eine längerfristige engmaschige hämatologische Kontrolle erfolgen.

Da kein Antidot für Dacarbazin bekannt ist, ist größte Vorsicht geboten, um eine Überdosierung zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alkylantien, ATC-Code: L01AX04

Wirkmechanismus

Dacarbazin ist ein Zytostatikum. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer zell-zyklusphasenunspezifischen Hemmung des Zellwachstums und einer Hemmung der DNS-Synthese. Ein alkylierender Effekt wurde ebenfalls nachgewiesen und andere zytostatische Mechanismen können ebenso von Dacarbazin beeinflusst werden.

Dacarbazin selbst wird als antineoplastisch unwirksam angesehen, es wird jedoch durch mikrosomale N-Demethylierung rasch zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamid und einem Methylkation abgebaut, welches für die alkylierenden Effekte des Arzneimittels verantwortlich ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Nach intravenöser Anwendung wird Dacarbazin schnell im Gewebe verteilt. 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 – 3,5 Stunden.

Biotransformation

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.

Elimination

Dacarbazin wird vorwiegend in der Leber durch Hydroxylierung und Demethylierung abgebaut; ca. 20 – 50 % des Arzneimittels wird unverändert über die Nieren durch tubuläre Sekretion ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasserfreie Citronensäure, und Mannitol.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung von Dacarbazine medac 100 mg (200 mg, 500 mg, 1 000 mg):

Eine chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 48 Stunden bei 2 – 8 °C unter Lichtschutz nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

Haltbarkeit der rekonstituierten und weiter verdünnten Lösung von Dacarbazine medac 100 mg (200 mg, 500 mg, 1 000 mg):

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 2 Stunden bei 25 °C für die rekonstituierte und weiter verdünnte Lösung in Polyethylenbehältern und für 24 Stunden bei 2 – 8 °C lichtgeschützt in Polyethylenbehältern sowie in Glasflaschen nachgewiesen. Aus

mikrobiologischer Sicht muss die rekonstituierte und weiter verdünnte Lösung sofort verwendet werden.

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 sollten ebenfalls vor Licht geschützt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dacarbazine medac 100 mg (200 mg) wird als steriles Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung in braunen Durchstechflaschen (Glastyp I, Ph. Eur.) zur Einmalentnahme angeboten. Die Flaschen sind mittels Butylgummistopfen verschlossen.

Jeder Karton Dacarbazine medac 100 mg (200 mg) enthält 10 Durchstechflaschen.

Dacarbazine medac 500 mg (1 000 mg) wird als steriles Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung in braunen Durchstechflaschen (Glastyp I, Ph. Eur.) zur Einmalentnahme angeboten. Die Flaschen sind mittels Butylgummistopfen verschlossen.

Jeder Karton Dacarbazine medac 500 mg (1 000 mg) enthält 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Empfehlungen zur Sicherheit bei der Handhabung

Bei Dacarbazin handelt es sich um einen antineoplastischen Wirkstoff und es muss daher entsprechend den Standardverfahren für Zytostatika mit mutagenen, karzinogenen und teratogenen Wirkungen gehandhabt werden. Vor der Zubereitung sollten die lokalen Richtlinien bezüglich des Umgangs mit zytotoxischen Stoffen beachtet werden.

Dacarbazin sollte nur von geschultem Personal geöffnet werden. Wie bei allen zytotoxischen Wirkstoffen sollten Vorkehrungen zum Schutz des Personals getroffen werden. Bei Bestehen einer Schwangerschaft sollte der Umgang mit zytotoxischen Arzneimitteln 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-Adaptoren wird empfohlen).

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

Im Falle eines Verschüttens sollte der Anwender Handschuhe, Gesichtsmaske, Augenschutz und eine Einmalschürze anlegen und das verschüttete Material mit saugfähigem Material, welches zu diesem Zweck im Arbeitsbereich bereitliegt, aufwischen. Der Bereich sollte dann gereinigt und alle kontaminierten Materialien in einen Beutel für zytotoxische Sonderabfälle überführt oder für die Verbrennung verschlossen werden.

Zubereitung der Lösung zur intravenösen Applikation

Dacarbazin-Lösungen sind unmittelbar vor dem Gebrauch zuzubereiten.

Dacarbazin ist lichtempfindlich. Während der Anwendung sollte das Infusionsbehältnis und Verabreichungsset vor Tageslicht geschützt werden, z. B. durch Verwendung eines lichtgeschützten PVC-Infusionssets. Andere Infusions-Sets sollten z. B. mit UV-resistenter Folie umwickelt werden.

a) Zubereitung von Dacarbazine medac 100 mg:

10 ml Wasser für Injektionszwecke wird unter aseptischen Bedingungen in die Durchstechflasche eingebracht und geschüttelt, bis man eine Lösung erhält. Die frisch hergestellte Lösung mit 10 mg/ml Dacarbazin (Dichte der Lösung: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$) wird als langsame Injektion verabreicht.

Bei der Zubereitung von Dacarbazine medac 100 mg zur i.v. Infusion wird die frisch hergestellte Lösung in 200 – 300 ml 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glucose-Infusionslösung weiter verdünnt. Diese Lösung wird als Kurzinfusion über einen Zeitraum von 15 – 30 Minuten verabreicht.

b) Zubereitung von Dacarbazine medac 200 mg:

20 ml Wasser für Injektionszwecke wird unter aseptischen Bedingungen in die Durchstechflasche eingebracht und geschüttelt, bis man eine Lösung erhält. Die frisch hergestellte Lösung mit 10 mg/ml Dacarbazin (Dichte der Lösung: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$) wird als langsame Injektion verabreicht.

Bei der Zubereitung von Dacarbazine medac 200 mg zur i.v. Infusion wird die frisch hergestellte Lösung in 200 – 300 ml 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glucose-Infusionslösung weiter verdünnt. Diese Lösung wird als Kurzinfusion über einen Zeitraum von 15 – 30 Minuten verabreicht.

c) Zubereitung von Dacarbazine medac 500 mg:

50 ml Wasser für Injektionszwecke wird unter aseptischen Bedingungen in die Durchstechflasche eingebracht und geschüttelt, bis man eine Lösung erhält. Die erhaltene Lösung mit 10 mg/ml Dacarbazin (Dichte der Lösung: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$) muss in 200 – 300 ml 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glucose-Infusionslösung weiter verdünnt werden. Die applikationsfertige Infusionslösung enthält 1,4 – 2,0 mg/ml Dacarbazin und sollte über einen Zeitraum von 20 – 30 Minuten i.v. verabreicht werden.

d) Zubereitung von Dacarbazine medac 1 000 mg:

50 ml Wasser für Injektionszwecke wird unter aseptischen Bedingungen in die Durchstechflasche eingebracht und geschüttelt, bis man eine Lösung erhält. Die erhaltene Lösung mit 20 mg/ml Dacarbazin (Dichte der Lösung: $\rho = 1,015 \text{ g/ml}$) muss in 200 – 300 ml 0,9%iger Kochsalzlösung oder 5%iger Glucose-Infusionslösung weiter verdünnt werden. Die applikationsfertige Infusionslösung enthält 2,8 – 4,0 mg/ml Dacarbazin und sollte über einen Zeitraum von 20 – 30 Minuten i.v. verabreicht werden.

Dacarbazine medac 100 mg (200 mg, 500 mg, 1 000 mg) ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die verdünnte Injektionslösung sollte visuell geprüft und nur klare Lösungen, die praktisch frei von Partikeln sind, verwendet werden. Die Lösung nicht verwenden, wenn Partikel vorhanden sind. Lösungen, deren Aussehen sich verändert hat, sind zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Dacarbazine medac 100 mg: 1-22364
Dacarbazine medac 200 mg: 1-22365
Dacarbazine medac 500 mg: 1-22367
Dacarbazine medac 1 000 mg: 1-22368

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08.01.1998/24.04.2010

10. STAND DER INFORMATION

08.2023

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.