Dacarbazin Lipomed 200 mg-Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Dacarbazin als Dacarbazincitrat (in situ gebildet).
Nach Rekonstitution enthält Dacarbazin Lipomed 200 mg 10 mg/ml Dacarbazin (siehe Abschnitt 6.6).
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dacarbazin Lipomed ist angezeigt 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 und Kaposi-Sarkome).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dacarbazin Lipomed sollte nur von onkologisch beziehungsweise hämatologisch erfahrenen Ärzten angewendet werden.
Dacarbazin ist lichtempfindlich. Alle rekonstituierten Lösungen müssen auch während der Verabreichung mit geeigneten Mitteln vor Licht geschützt werden (lichtundurchlässiges Infusionsbesteck).
Bei der Gabe der Injektion ist darauf zu achten, eine Extravasation in Gewebe zu vermeiden, da diese örtliche Schmerzen und Gewebeschädigung verursacht. Falls es zu einer Extravasation kommt, ist die Injektion unverzüglich abzubrechen und die restliche Dosis gegebenenfalls in eine andere Vene zu verabreichen.
Vor der Verabreichung von Dacarbazin sollte keine Nahrung aufgenommen werden, um den Schweregrad von Übelkeit und Erbrechen zu vermindern. Beim Umgang mit Ausscheidungen und Erbrochenem sind Vorsichtsmaßnahmen erforderlich.
Es können die folgenden Behandlungsschemata zur Anwendung kommen. Weitere Einzelheiten sind der aktuellen wissenschaftlichen Literatur zu entnehmen.

Malignes Melanom

Dacarbazin kann als Monotherapie in Dosen von 200 bis 250 mg/m^2 Körperoberfläche/Tag als intravenöse Injektion über 5 Tage alle 3 Wochen verabreicht werden. Als Alternative zur intravenösen Bolusinjektion kann Dacarbazin als Kurzzeitinfusion (über 15 – 30 Minuten) verabreicht werden.
Es besteht auch die Möglichkeit, 850 mg/m^2 Körperoberfläche als intravenöse Infusion am ersten Tag und danach einmal alle 3 Wochen zu verabreichen.

Morbus Hodgkin

Dacarbazin wird in einer Tagesdosis von 375 mg/m^2 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/m^2 Körperoberfläche intravenös (Tage 1 – 5) in Kombination mit Doxorubicin alle 3 Wochen verabreicht (ADIC-Regime).
Während der Behandlung mit Dacarbazin sollten häufige Kontrollen des Blutbildes sowie eine Überwachung der Leber- und Nierenfunktion erfolgen. Da es häufig zu schweren gastrointestinalen Reaktionen kommt, sind antiemetische und unterstützende Maßnahmen angezeigt.
Wegen der Möglichkeit des Auftretens schwerer gastrointestinaler und hämatologischer Störungen muss vor jeder Behandlung mit Dacarbazin eine äußerst sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse erfolgen.

Behandlungsdauer

Die Behandlungsdauer sollte unter Berücksichtigung der Art und des Stadiums der Grunderkrankung, der verabreichten Kombinationstherapie sowie des Ansprechens auf und der Nebenwirkungen von Dacarbazin durch den behandelnden Arzt individuell festgelegt werden.
Bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin wird gewöhnlich die Verabreichung von 6 Zyklen einer ABVD-Kombinationstherapie empfohlen.
Bei metastasiertem malignem Melanom und fortgeschrittenen Weichteilsarkomen richtet sich die Behandlungsdauer nach der patientenindividuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Injektions-/Infusionsgeschwindigkeit

Dosen von bis zu 200 mg/m^2 können als langsame intravenöse Injektion über etwa 1 Minute gegeben werden. Höhere Dosen (in einem Bereich von 200 bis 850 mg/m^2) sind als intravenöse Infusion über 15 bis 30 Minuten zu verabreichen.

Es wird empfohlen, zunächst die Durchgängigkeit der Vene durch Spülen mit 5 bis 10 ml isotoner Kochsalz- oder 5-prozentiger Glucose-Infusionslösung zu prüfen. Nach der Infusion sollten die gleichen Lösungen zum Ausspülen eventuell verbliebener Reste des Arzneimittels aus dem Infusionsschlauch verwendet werden.
Zubereitungen von Dacarbazin Lipomed 200 sind nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke ohne weitere Verdünnung mit isotoner Kochsalz- oder 5-prozentiger Glucoselösung hypoosmolal (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.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nieren-/Leberinsuffizienz: Bei alleiniger leichter bis mittelschwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz ist eine Dosisminderung in der Regel nicht erforderlich. Bei Patienten mit kombinierter Nieren- und Leberfunktionsstörung ist die Elimination von Dacarbazin verlängert. Validierte Empfehlungen zur Dosisminderung können derzeit jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten

Da nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dacarbazin bei älteren Patienten vorliegen, können hierzu keine besonderen Hinweise gegeben werden.

Kinder

Es kann keine besondere Empfehlung bezüglich der Anwendung von Dacarbazin in der pädiatrischen Altersgruppe gegeben werden, bis zusätzliche Daten vorliegen.
Hinweise zur Zubereitung und Rekonstitution siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Dacarbazin Lipomed ist kontraindiziert bei:
- Überempfindlichkeit gegen Dacarbazin oder einen der sonstigen Bestandteile,
- schwangeren oder stillenden Frauen,
- Leukopenie und/oder Thrombozytopenie,
- schwerer Leber- oder Nierenerkrankung,
- in Kombination mit Gelbfieberimpfstoff (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird empfohlen, Dacarbazin nur unter der Aufsicht eines Facharztes für Onkologie zu verabreichen, bei Verfügbarkeit der Möglichkeiten für eine regelmäßige Überwachung der klinischen, biochemischen und hämatologischen Wirkungen während und nach der Therapie.
Wenn Symptome einer Leber- oder Nierenfunktionsstörung oder Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet werden, muss die Behandlung unverzüglich abgebrochen werden.
Bei Auftreten einer venookklusiven 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 besondere Bedeutung zu. In vereinzelten Verdachtsfällen einer venookklusiven Erkrankung war eine frühzeitige Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (zum Beispiel Hydrocortison 300 mg/Tag) mit oder ohne fibrinolytische Substanzen wie Heparin oder Gewebeplasminogenaktivator erfolgreich (siehe auch Abschnitt 4.8).
Eine längerfristige Therapie kann zu einer kumulativen Knochenmarktoxizität führen. Die Möglichkeit einer Knochenmarksuppression erfordert eine sorgfältige Überwachung des roten und weißen Blutbilds sowie der Thrombozyten. Die hämatopoetische Toxizität kann ein vorübergehendes Absetzen oder eine Beendigung der Therapie notwendig machen.
Extravasation kann zu Gewebeschäden 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).

Immunsuppressive Wirkungen/erhöhte Infektionsanfälligkeit

Dacarbazin ist ein mäßig immunsuppressiver Wirkstoff. 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.

Empfängnisverhütende Maßnahmen

Männern wird geraten, während und über einen Zeitraum von 6 Monaten nach der Behandlung empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen.

Verabreichung von Dacarbazin an Kinder
Es kann keine besondere Empfehlung für die Anwendung von Dacarbazin in der pädiatrischen Altersgruppe gegeben werden, bis weitere Daten vorliegen.
Handhabung von Dacarbazin
Dacarbazin ist gemäß den Standardverfahren für Zytostatika mit mutagenen, kanzerogenen und teratogenen Wirkungen zu handhaben.

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 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. Dacarbazin sollte mehr als eine Woche nach Verabreichung von Fotemustin verabreicht werden.
Im Fall einer vorangegangenen oder gleichzeitigen Behandlung mit unerwünschten Wirkungen auf das Knochenmark (insbesondere Zytostatika, Bestrahlung) sind myelotoxische Wechselwirkungen möglich.
Es wurden keine Studien zur Untersuchung eines möglichen phänotypabhängigen Metabolismus durchgeführt. Die Hydroxylierung der Muttersubstanz zu Metaboliten mit antineoplastischer Aktivität wurde 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
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
Frauen im gebärfähigen Alter müssen wirksame Verhütungsmethoden anwenden.
Männer, die mit Dacarbazin behandelt werden
Männern wird empfohlen, während der Behandlung sowie über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Beendigung der Therapie empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen.

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	***Häufig*** Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Kno-

	chenmarksuppression ***Selten*** Panzytopenie, Agranulozytose
Erkrankungen des Immunsystems	***Selten*** Anaphylaxie,Überempfindlichkeitsreaktionen
Psychiatrische Erkrankungen	***Gelegentlich*** Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	***Selten*** Kopfschmerzen, Lethargie, Krämpfe, Gesichtsparästhesien
Augenerkrankungen	***Gelegentlich*** Verschwommensehen ***Selten*** Sehstörung
Gefäßerkrankungen	***Gelegentlich*** Gesichtsrötung (Flush)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	***Häufig*** Anorexie, Übelkeit, Erbrechen ***Selten*** Durchfall
Leber- und Gallenerkrankungen	***Gelegentlich*** Erhöhte Transaminasen (AST, ALT), erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH), Hepatotoxizität, Lebervenenthrombose, Lebernekrose, Budd-Chiari-Syndrom mit möglicherweise tödlichem Ausgang
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	***Gelegentlich*** Alopezie, Hyperpigmentierung, Photosensibilität, vorübergehender Ausschlag ***Selten*** Erythem, makulopapulöses Exanthem, Urtikaria
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	***Gelegentlich*** Nierenfunktionsstörung mit erhöhten Kreatinin- und Harnstoffwerten im Blut
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	***Gelegentlich*** Grippeähnliche Symptome, allgemeines Krankheitsgefühl ***Selten*** Reizerscheinungen an der Injektionsstelle

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; die Nadire werden 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.
Gelegentlich wurde eine Erhöhung der Leberenzymwerte (z. B. Transaminasen [AST, ALT], alkalische Phosphatase, Laktatdehydrogenase [LDH]) beobachtet.
Gelegentlich wurde nach Verabreichung von Dacarbazin als Monotherapie oder Teil einer kombinierten Chemotherapie eine Lebernekrose infolge des Verschlusses intrahepatischer Venen (venookklusive Erkrankung) beobachtet. Die Symptome bestanden in Fieber, Eosinophilie, Bauchschmerzen, Lebervergrößerung, Ikterus und Schock, mit rascher Verschlechterung innerhalb weniger Stunden oder Tage. Da tödliche Verläufe beschrieben wurden, ist kommt der häufigen Überwachung von Größe und Funktion der Leber sowie des Blutbildes (insbesondere der Eosinophilen) während der Behandlung besondere Bedeutung zu. In vereinzelten Verdachtsfällen einer venookklusiven Erkrankung war eine frühzeitige Behandlung mit hochdosierten Kortikosteroiden (zum Beispiel Hydrocortison 300 mg/Tag) mit oder ohne fibrinolytische Substanzen wie Heparin oder Gewebeplasminogenaktivator erfolgreich (siehe auch Abschnitte 4.2 und 4.4).
Örtliche Beschwerden am Verabreichungsort wie Venenreizungen und einige der systemischen Ne-

benwirkungen sind vermutlich Folge der Bildung von Photoabbauprodukten. Nach versehentlicher Extravasation muss mit örtlichen Schmerzen und Nekrose gerechnet werden.
Nierenfunktionsstörungen mit erhöhten Werten von harnpflichtigen Substanzen im Blut treten gelegentlich auf.
Zentralnervöse Beschwerden wie Kopfschmerzen, Sehstörungen, Verwirrtheit, Lethargie und Krämpfe treten selten auf. Kurz nach der Injektion kann es zu Gesichtsparästhesien und Gesichtsrötung (*Flush*) kommen.
Allergische Hautreaktionen in Form von Erythemen, makulopapulösen Exanthemen oder Urtikaria werden selten beobachtet. Selten kann es zu Alopezie, Hyperpigmentierung und Photosensibilität der Haut kommen. In seltenen Fällen wurden anaphylaktische Reaktionen beschrieben.

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-Nadirs kann 4 Wochen betragen. Bereits bei Verdacht auf Überdosierung ist eine längerfristige, engmaschige hämatologische Überwachung unabdingbar.
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: andere alkylierende Mittel.
ATC-Code: L01AX04.
Dacarbazin ist ein Zytostatikum. Die antineoplastische Wirkung beruht auf einer Hemmung des Zellwachstums, die vom Zellzyklus unabhängig ist und durch eine Hemmung der DNA-Synthese zustande kommt. Eine alkylierende Wirkung wurde ebenfalls nachgewiesen, und es könnten noch weitere zytostatische Mechanismen durch Dacarbazin beeinflusst werden.
Man geht davon aus, dass Dacarbazin selbst keine antineoplastische Wirkung besitzt. Es wird jedoch rasch durch mikrosomale N-Demethylierung in 5-Amino-imidazol-4-carboxamid und ein Methyl-Kation umgewandelt, das für die alkylierenden Wirkungen verantwortlich ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dacarbazin wird nach intravenöser Gabe rasch aus dem intravaskulären Raum ins Gewebe verteilt. Die Plasmaproteinbindung beträgt 5%. Die Plasmakinetik von Dacarbazin verläuft zweiphasig; die initiale (Distributions-)Halbwertszeit beträgt lediglich 20 Minuten, die terminale Halbwertszeit liegt bei 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 durch Cytochrom P450 zu den reaktiven N-demethylierten Metaboliten HMMTIC und MTIC abgebaut wird. Der Abbau wird durch CYP1A1, CYP1A2 und CYP2E1 katalysiert. MTIC wird weiter zu 5-Aminoimidazol-4-carboxamide (AIC) abgebaut.
Dacarbazin wird hauptsächlich in der Leber sowohl durch Hydrolyse als auch Demethylierung abgebaut. Rund 20% bis 50% werden unverändert durch tubuläre Sekretion über die Nieren ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Mannitol (E 421)

6.2 Inkompatibilitäten

Chemische Inkompatibilitäten der Dacarbazin-Lösung mit Heparin, Hydrocortison, L-Cystein und Natriumhydrogencarbonat sind zu beachten.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung ist über 1 Stunde bei 25°C sowie über 24 Stunden bei 4°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 im 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 Stabilität der verdünnten Infusionslösung ist über 30 Minuten bei 25°C sowie über 8 Stunden bei 4°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 8 Stunden im 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.
In jedem Fall sollte die gesamte Dauer der Aufbewahrung im Kühlschrank (2°C bis 8°C) nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels 24 Stunden nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Durchstechflaschen (Typ I Ph.Eur.) zum Einmalgebrauch, verschlossen mit Brombutylkautschuk-Stopfen und verpackt in Kartons zu je 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Empfehlungen für die sichere Handhabung

Dacarbazin ist ein antineoplastischer Wirkstoff. Vor der Zubereitung einer Lösung sollten die lokalen Richtlinien für die Handhabung zytotoxischer Wirkstoffe eingesehen werden.
Dacarbazin sollte nur durch geschultes Personal geöffnet werden. Wie bei allen zytotoxischen Wirkstoffen sollten Vorsichtsmaßnahmen zum Expositionsschutz für das Personal getroffen werden. Die Handhabung von zytotoxischen Arzneimitteln ist während der Schwangerschaft generell zu vermeiden. Die Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung sollte in einem speziell dafür ausgewiesenen Bereich über einem abwaschbaren Tablett oder plastikbeschichtetem, saugfähigem Papier zur Einmalverwendung erfolgen.
Es wird empfohlen, eine geeignete Schutzbrille, Einmalhandschuhe, Gesichtsmaske und Einmalschürze zu tragen. Beim Zusammensetzen von Spritzen und Infusionsbestecken ist sorgfältig darauf zu achten, dass keine Undichtigkeiten auftreten (die Verwendung von Luer-Lock-Adaptern wird empfohlen).
Nach der Zubereitung sollten exponierte Oberflächen gründlich gereinigt sowie Hände und Gesicht gewaschen werden.
Wenn es zu einer Verschüttung gekommen ist, sollte der Anwender Handschuhe, Gesichtsmaske, Schutzbrille und Einmalschürze anlegen und das verschüttete Material mit saugfähigem Material, das zu diesem Zweck im Arbeitsbereich bereitliegt, aufwischen. Anschließend sollte der Bereich gereinigt und alle kontaminierten Materialien sollten in einen Beutel für zytotoxische Sonderabfälle überführt oder für die Verbrennung verschlossen werden.

Zubereitung und Verabreichung der Injektions- oder Infusionslösung

Dacarbazin Lipomed 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung sollte mit 19,7 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden. Die resultierende Lösung enthält 10 mg/ml Dacarbazin und weist einen pH-Wert von 3,0 bis 4,0 auf.
Für die Zubereitung von Infusionslösungen sollte die rekonstituierte Lösung mit 200 ml 5-prozentiger Glucose- oder 0,9-prozentiger Kochsalzlösung verdünnt werden. Die resultierende Lösung enthält 1,0 mg/ml.
Die durch Rekonstitution oder durch Rekonstitution und Verdünnung zubereiteten Lösungen müssen

klar und frei von sichtbaren Partikeln sein.
Alle zubereiteten Lösungen sind vor Licht zu schützen; auch die Verabreichung sollte ohne Tageslichtexposition stattfinden.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.
Nur für den einmaligen Gebrauch.

7. Inhaber der Zulassung

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
D-79576 Weil/Rhein
Deutschland
E-Mail: lipomed@lipomed.com

8. Zulassungsnummer

1–28968

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

9. Februar 2010 / 1 Februar 2013

10. Stand der Information

Juni 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.