

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dacarbazine medac 100 mg, poeder voor oplossing voor injectie / infusie
Dacarbazine medac 200 mg, poeder voor oplossing voor injectie / infusie
Dacarbazine medac 500 mg, poeder voor oplossing voor infusie
Dacarbazine medac 1000 mg, poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon voor éénmalig gebruik van Dacarbazine medac 100 mg bevat 100 mg dacarbazine (als *in situ* gevormd dacarbazinecitraat). Na reconstitutie bevat Dacarbazine medac 100 mg 10 mg/ml dacarbazine.

Elke injectieflacon voor éénmalig gebruik van Dacarbazine medac 200 mg bevat 200 mg dacarbazine (als *in situ* gevormd dacarbazinecitraat). Na reconstitutie bevat Dacarbazine medac 100 mg 10 mg/ml dacarbazine.

Elke injectieflacon voor éénmalig gebruik van Dacarbazine medac 500 mg bevat 500 mg dacarbazine (als *in situ* gevormd dacarbazinecitraat). Na reconstitutie en uiteindelijke verdunning bevat Dacarbazine medac 500 mg 1,4 – 2,0 mg/ml dacarbazine.

Elke injectieflacon voor éénmalig gebruik van Dacarbazine medac 1000 mg bevat 1000 mg dacarbazine (als *in situ* gevormd dacarbazinecitraat). Na reconstitutie en uiteindelijke verdunning bevat Dacarbazine medac 500 mg 2,8 – 4,0 mg/ml dacarbazine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dacarbazine medac 100 mg (200 mg): poeder voor oplossing voor injectie / infusie
Dacarbazine medac 500 mg (1000 mg): poeder voor oplossing voor infusie
Dacarbazine medac is een wit of lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dacarbazine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met gemetastaseerd maligne melanoom.

Andere indicaties voor dacarbazine in het kader van een combinatiechemotherapie zijn:

- vergevorderde ziekte van Hodgkin,
- vergevorderde weke-delensarcomen bij volwassenen (met uitzondering van mesothelioom, Kaposi-sarcoom).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dacarbazine mag uitsluitend worden toegepast door artsen met ervaring in de oncologie of de hematologie.

De volgende behandelingsregimes kunnen worden toegepast. Voor nadere bijzonderheden dient men de actuele wetenschappelijke literatuur te raadplegen.

Maligne melanoom

Dacarbazine kan elke 3 weken gedurende 5 dagen als enkelvoudige stof worden toegediend in doseringen van 200 tot 250 mg/m² lichaamsoppervlakte/dag als i.v. injectie.

Als alternatief voor een intraveneuze bolusinjectie kan dacarbazine ook als snel infuus (in 15 – 30 minuten) worden toegediend.

Het is ook mogelijk om 850 mg/m² lichaamsoppervlakte op dag 1 toe te dienen en daarna eenmaal per 3 weken als intraveneuze infusie.

Ziekte van Hodgkin

Dacarbazine wordt elke 15 dagen in een dagelijkse dosering van 375 mg/m² lichaamsoppervlakte i.v. toegediend in combinatie met doxorubicine, bleomycine en vinblastine (ABVD-regime).

Weke-delensarcoom bij volwassenen

Bij weke-delensarcomen bij volwassenen wordt dacarbazine elke 3 weken in dagelijkse doseringen van 250 mg/m² lichaamsoppervlakte i.v. (dag 1 – 5) toegediend in combinatie met doxorubicine (ADIC-regime).

Tijdens de dacarbazinebehandeling is een frequente controle van het bloedbeeld en van de nier- en leverfunctie noodzakelijk. Aangezien er veelvuldig ernstige maagdarmlaesies optreden, worden het gebruik van een anti-emetikum en ondersteunende maatregelen geadviseerd.

Omdat er ernstige gastro-intestinale en hematologische stoornissen kunnen optreden, dienen de voordelen en risico's bijzonder zorgvuldig te worden afgewogen vóór elke cyclus van de dacarbazinetherapie.

Duur van de therapie

De behandelend arts dient de duur van de therapie telkens per individueel geval te bepalen op geleide van het type en stadium van de onderliggende ziekte, de toegediende combinatietherapie en de respons op en bijwerkingen van dacarbazine. Bij vergevorderde ziekte van Hodgkin wordt doorgaans aanbevolen om 6 cycli van de ABVD-combinatietherapie toe te dienen. Bij gemetastaseerd maligne melanoom en bij vergevorderde weke-delensarcomen hangt de behandelingsduur af van de werkzaamheid en verdraagzaamheid bij de individuele patiënt.

Nier- en/of leverbeschadiging

Indien er alleen sprake is van lichte tot matige nier- of leverinsufficiëntie, dan is een dosisvermindering meestal niet noodzakelijk. Bij patiënten met een gecombineerde lever- en nierbeschadiging is de eliminatie van dacarbazine verlengd. Er kunnen op dit moment echter nog geen gevalideerde aanbevelingen worden gedaan ten aanzien van een dosisvermindering.

Ouderen

Omdat de ervaring bij oudere patiënten beperkt is, kunnen er geen speciale aanwijzingen voor gebruik bij oudere patiënten worden verstrekt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dacarbazine bij kinderen/adolescenten jonger dan 15 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er kunnen geen speciale aanbevelingen worden gegeven voor het gebruik bij kinderen totdat meer gegevens beschikbaar zijn.

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dacarbazine is gevoelig voor blootstelling aan licht. Alle gereconstitueerde oplossingen moeten, ook tijdens de toediening, op de juiste wijze tegen de invloed van licht worden beschermd (niet-lichtdoorlatende infusieset).

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van de injectie om extravasatie in weefsels te voorkomen, aangezien dit plaatselijk pijn en weefselbeschadiging kan veroorzaken. Indien er extravasatie optreedt, dient de injectie onmiddellijk te worden stopgezet en dienen eventuele restanten van de dosering in een andere ader te worden toegediend.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Toedieningssnelheid

Doseringen tot maximaal 200 mg/m² mogen als langzame intraveneuze injectie worden toegediend. Grotere doseringen (van 200 tot 850 mg/m²) moeten als i.v. infuus in 15 – 30 minuten worden toegediend. Het verdient aanbeveling om eerst de doorgankelijkheid van de ader te controleren met een spoeling van 5 tot 10 ml natriumchloride 0,9% of glucose 5% oplossing voor infusie. Dezelfde vloeistoffen dienen na afloop van de infusie te worden gebruikt om eventuele restanten van het geneesmiddel in de slangen weg te spoelen.

Na reconstitutie met water voor injecties zonder verdere verdunning met natriumchloride 0,9% of glucose 5% oplossing voor infusie zijn dacarbazinepreparaten van 100 mg en 200 mg hypo-osmolair (ca. 100 mOsmol/kg). In verband hiermee dienen ze derhalve als langzame intraveneuze injectie b.v. in 1 minuut te worden toegediend in plaats van als snelle intraveneuze bolus in enkele seconden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheidsreacties voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- zwangerschap of borstvoeding (zie rubriek 4.6),
- leukopenie en/of trombocytopenie,
- ernstige lever- of nieraandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het verdient aanbeveling dat dacarbazine uitsluitend wordt toegediend onder toezicht van een arts met oncologische ervaring die beschikt over voorzieningen voor een regelmatige controle van de klinische, biochemische en hematologische effecten tijdens en na afloop van de therapie.

Indien er symptomen van een lever- of nierfunctiestoornis of verschijnselen van een overgevoeligheidsreactie worden waargenomen, dan dient de therapie onmiddellijk te worden gestaakt. Indien een veno-occlusieve ziekte van de lever optreedt, is verdere therapie met dacarbazine gecontra-indiceerd.

Opmerking: De behandelend arts wordt gewezen op een zeer incidenteel waargenomen ernstige complicatie van de therapie die voortvloeit uit levernecrose als gevolg van een occlusie van de intrahepatische venen. In verband hiermee is een frequente controle van de levergrootte, -functie en het bloedbeeld (vooral de eosinofiele granulocyten) noodzakelijk. In enkele gevallen van een vermoedelijke veno-occlusieve aandoening was een vroege behandeling met hoge doses corticosteroiden (bijvoorbeeld hydrocortisone 300 mg/dag) met of zonder fibrinolytische middelen zoals heparine of weefsel plasminogeen activator, succesvol (zie rubriek 4.8).

Langdurige therapie kan cumulatieve beenmergtoxiciteit veroorzaken. De mogelijke beenmergdepressie vereist een zorgvuldige controle van de aantallen witte bloedcellen, rode bloedcellen en bloedplaatjes. Bij hemopoëtische toxiciteit kan een tijdelijke onderbreking of staking van de therapie noodzakelijk zijn.

Extravasatie van het geneesmiddel tijdens i.v. toediening kan leiden tot weefselbeschadiging en ernstige pijn.

Gelijktijdig gebruik met fenytoïne moet worden vermeden omdat een verminderde absorptie van fenytoïne uit het maag-darmkanaal de patiënt gevoelig kan maken voor convulsies (zie rubriek 4.5).

Dacarbazine is een matig immunosuppressieve stof. Toediening van levende vaccins bij patiënten die immuungecompromiteerd zijn als gevolg van een behandeling met chemotherapeutica, zoals dacarbazine, kan ernstige en mogelijk fatale infecties veroorzaken. Immunisatie met levende vaccins moet daarom tijdens behandeling met dacarbazine worden vermeden. Na stopzetting van chemotherapie wordt over het algemeen aanbevolen om vaccins met levende virussen met voorzichtigheid te gebruiken en om rekening te houden met de immunestatus van de patiënt, afhankelijk ook van de ziekte en andere therapieën. Vaccinatie met levende vaccins mag op zijn vroegst 3 maanden na voltooiing van de chemotherapie worden toegediend. Geïnactiveerde vaccins kunnen, indien beschikbaar, worden gebruikt.

Fotemustine en dacarbazine mogen niet gelijktijdig worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Hepatotoxische geneesmiddelen en alcohol dienen tijdens chemotherapie vermeden te worden.

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het genotoxisch potentieel van dacarbazine (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve contraceptieve maatregelen nemen zolang zij behandeld worden met Dacarbazine medacen gedurende 6 maanden na voltooiing van de behandeling.

Mannen worden aanbevolen om effectieve contraceptieve maatregelen te nemen en geen kind te verwekken zolang zij Dacarbazine medac krijgen en gedurende 3 maanden na voltooiing van de behandeling.

Patiënten die een zwangerschap overwegen, moeten genetisch advies inwinnen na de periode van anticonceptiegebruik (zie rubriek 4.6).

Pediatrische patiënten

Dacarbazine wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen totdat meer gegevens beschikbaar zijn.

Voor voorzorgsmaatregelen voor het gebruik, zie rubriek 6.6.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Myelotoxische interacties zijn mogelijk indien er bij een voorafgaande of gelijktijdige behandeling (met name cytostatica of bestraling) bijwerkingen in het beenmerg optreden.

Er zijn geen studies verricht naar de aanwezigheid van een fenotypisch metabolisme, maar men heeft wel hydroxylering van de onveranderde stof tot metabolieten met antitumoractiviteit vastgesteld. Dacarbazine wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 (CYP1A1, CYP1A2, en CYP2E1). Hiermee moet men rekening houden bij gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen die door dezelfde leverenzymen worden afgebroken.

Dacarbazine kan de effecten van methoxypsoralen versterken als gevolg van fotosensibilisatie.

Immunisatie met levende vaccins moet tijdens behandeling met dacarbazine worden vermeden wegens het risico op ernstige en mogelijk fatale infecties. Na stopzetting van chemotherapie wordt aanbevolen om vaccins met levende virussen met voorzichtigheid te gebruiken en niet eerder dan 3 maanden na de laatste

chemotherapiedosis te vaccineren. Het is aanbevolen om een geïnactiveerd vaccin te gebruiken, indien beschikbaar (zie ook rubriek 4.4).

Het risico op trombose is verhoogd bij maligne aandoeningen. Daarom wordt anticoagulatie vaak gelijktijdig toegepast. Als de patiënt orale anticoagulantia moet toegediend krijgen, moet de frequentie van INR-monitoring worden verhoogd wegens de grote interindividuele variabiliteit in coagulatie en wegens mogelijke interactie tussen anticoagulantia en cytostatische geneesmiddelen.

Gelijktijdig gebruik met fenytoïne kan een verminderde absorptie van fenytoïne uit het maag-darmkanaal veroorzaken en kan de patiënt gevoelig maken voor convulsies (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ciclosporine (en in sommige gevallen tacrolimus) moet met voorzichtigheid worden overwogen omdat deze middelen overmatige immunosuppressie en lymfoproliferatie kunnen veroorzaken.

Gelijktijdig gebruik van fotemustine kan acute pulmonale toxiciteit veroorzaken (adult respiratory-distress syndrome), hetgeen tot een fatale afloop kan leiden. Fotemustine en dacarbazine mogen niet gelijktijdig worden gebruikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is aangetoond dat dacarbazine bij dieren mutageen, teratogeen en carcinogeen is. Aangenomen moet worden dat er bij de mens sprake is van een verhoogd risico op teratogene effecten. Dacarbazine medac is derhalve gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vanwege het genotoxisch potentieel van dacarbazine (zie rubriek 5.3) moeten vrouwen die zwanger kunnen worden, effectieve contraceptieve maatregelen nemen zolang zij behandeld worden met Dacarbazine medac en gedurende 6 maanden na voltooiing van de behandeling.

Mannen worden aanbevolen om effectieve contraceptieve maatregelen te nemen en geen kind te verwekken zolang zij Dacarbazine medac krijgen en gedurende 3 maanden na voltooiing van de behandeling.

Borstvoeding

Dacarbazine medac is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Vanwege het genotoxisch potentieel van dacarbazine, worden patiënten geadviseerd om advies te vragen over opties om de vruchtbaarheid te behouden voordat met de behandeling met dacarbazine wordt gestart. Na de behandeling met dacarbazine worden patiënten die zwanger willen worden, geadviseerd om genetisch advies in te winnen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Dacarbazine kan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden door bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel of in verband met misselijkheid en braken.

4.8 Bijwerkingen

Frequentie

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De meest gemelde bijwerkingen zijn maagdarmsstelselaandoeningen (anorexia, misselijkheid en braken) en bloed- en lymfestelselaandoeningen zoals anemie, leukopenie en trombocytopenie. De laatste zijn dosisafhankelijk en vertraagd, waarbij de laagste waarden (het nadir) vaak pas na 3 – 4 weken worden bereikt.

Infecties en parasitaire aandoeningen	<u>Soms</u> Infecties
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<u>Vaak</u>) Anemie, leukopenie, trombocytopenie <u>Zelden</u> Pancytopenie, agranulocytose
Immuunsysteemaandoeningen	<u>Zelden</u> Anafylactische reacties
Zenuwstelselaandoeningen	<u>Zelden</u> Hoofdpijn, visusstoornissen, verwardheid, lethargie, convulsies, paresthesie in het gezicht
Bloedvataandoeningen	<u>Zelden</u> Overmatig blozen
Maagdarmsstelselaandoeningen	<u>Vaak</u> Anorexie, misselijkheid, braken <u>Zelden</u> Diarree
Lever- en galaandoeningen	<u>Zelden</u> Levernecrose door een veno-occlusieve aandoening (VOD, veno-occlusive disease) van de lever, syndroom van Budd-Chiari (met mogelijk fatale afloop)
Nier- en urinewegaandoeningen	<u>Zelden</u>) Verstoorde nierfunctie
Huid- en onderhuidaandoeningen	<u>Soms</u> Alopecia, hyperpigmentatie, gevoeligheid voor licht <u>Zelden</u> Erytheem, maculopapulair exantheem, urticaria
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<u>Soms</u> Griepachtige symptomen <u>Zelden</u> Irritatie op de toedieningsplaats
Onderzoeken	<u>Zelden</u> Verhoogde leverenzymen (b.v. alkalische fosfatase, ASAT, ALAT), verhoogd lactaatdehydrogenase (LDH) in het bloed, verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veranderingen in bloedtellingen die vaak worden waargenomen (anemie, leukopenie, trombocytopenie) zijn dosisafhankelijk en vertraagd, waarbij de nadirs vaak na 3 tot 4 weken optreden.

Influenza-achtige verschijnselen met uitputting, rillingen, koorts en spierpijn worden soms waargenomen tijdens of vaak slechts enkele dagen na de toediening van dacarbazine. Deze afwijkingen kunnen bij de volgende infusie opnieuw optreden.

In zeldzame gevallen is levernecrose waargenomen als gevolg van een occlusie van de intra-hepatische venen (veno-occlusieve ziekte van de lever) na toediening van dacarbazine als monotherapie of in combinatie met andere behandelingsmethoden. In het algemeen trad dit syndroom op tijdens de tweede behandelingscyclus. De verschijnselen waren o.a. koorts, eosinofilie, buikpijn, vergrote lever, icterus en shock die in de loop van enkele uren of dagen snel erger werden. Omdat er letale gevallen zijn beschreven, is bijzondere voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

De irritaties rond de aanprikplaats en sommige systemische bijwerkingen worden toegeschreven aan de vorming van fotodegradatieproducten.

Kort na de injectie kunnen er paresthesie van het gezicht en flushing optreden.

Allergische huidreacties in de vorm van erytheem, maculopapulair exantheem of urticaria zijn zelden waargenomen.

Een onbedoelde paraveneuze injectie zal waarschijnlijk lokale pijn en necrose veroorzaken.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden (zie hieronder voor details).

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

<u>Galileelaan 5/03</u> <u>1210 BRUSSEL</u>	<u>Postbus 97</u> <u>1000 BRUSSEL Madou</u>
--	--

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De voornaamste complicaties van een overdosering die men kan verwachten zijn een ernstige beenmergsuppressie en uiteindelijk beenmergaplasie, die tot maximaal twee weken vertraagd kunnen zijn. Het kan 4 weken duren voordat het nadir van leukocyten en trombocyten wordt bereikt. Een langdurige zorgvuldige hematologische controle is noodzakelijk, zelfs indien een overdosering alleen wordt vermoed.

Omdat er geen antidotum voor een overdosering met dacarbazine bestaat, is bijzondere voorzichtigheid geboden om een overdosering met dit geneesmiddel te voorkomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alkylerende middelen, ATC-code: L01AX04.

Werkingsmechanisme

Dacarbazine is een cytostaticum. De antineoplastische werking is het gevolg van een remming van de celgroei die onafhankelijk is van de celcyclus en die voortvloeit uit een remming van de DNA-synthese. Er is ook een alkylerend effect aangetoond en dacarbazine kan bovendien invloed hebben op andere cytostatische mechanismen.

Dacarbazine wordt niet geacht zelf een antineoplastisch effect te vertonen. Door middel van microsomale N-demethylering wordt het echter snel omgezet in 5-amino-imidazol-4-carboxamide en een methylokation, dat verantwoordelijk is voor het alkylerende effect van het geneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na intraveneuze toediening wordt dacarbazine snel in de weefsels verdeeld. De plasma-eiwitbinding bedraagt 5%. De farmacokinetiek in plasma is bifasisch: de initiële (distributie)halfwaardetijd bedraagt slechts 20 minuten, terwijl de terminale halfwaardetijd 0,5 – 3,5 uur bedraagt.

Biotransformatie

Dacarbazine is inactief tot het in de lever wordt gemetaboliseerd door P450-cytochromen tot reactieve N-gedemethyleerde HMMTIC en MTIC. Dit wordt gekatalyseerd door CYP1A1, CYP1A2, en CYP2E1. MTIC wordt verder gemetaboliseerd tot 5-amino-imidazol-4-carboxamide (AIC).

Eliminatie

Dacarbazine wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd zowel door hydroxylering als demethylering. Ongeveer 20 – 50% van het geneesmiddel wordt onveranderd door de nier uitgescheiden door middel van tubulaire secretie.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

In verband met zijn farmacodynamische eigenschappen vertoont dacarbazine mutagene, carcinogene en teratogene effecten die in experimentele proefmodellen waarneembaar zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur (anhydrisch) en mannitol.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dacarbazinevloeistof is chemisch onverenigbaar met heparine, hydrocortison, L-cysteïne en natriumwaterstofcarbonaat.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid van de gereconstitueerde oplossing van Dacarbazine medac 100 mg (200 mg, 500 mg, 1000 mg)

Aangetoond is dat de gereconstitueerde oplossing chemisch en fysisch stabiel is gedurende 48 uur bij 2 – 8 °C met afscherming tegen licht.

Uit microbiologische overwegingen moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de opslagperiode en -omstandigheden tot het gebruik. De gereconstitueerde oplossing mag standaard niet langer dan 24 uur bewaard worden bij 2 tot 8°C, tenzij het mengen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden is gebeurd.

Houdbaarheid van de gereconstitueerde en verder verdunde oplossing van Dacarbazine medac 100 mg (200 mg, 500 mg, 1000 mg):

Aangetoond is dat de gereconstitueerde en verder verdunde oplossing chemisch en fysisch stabiel is gedurende 2 uur bij 25 °C in een houder van polyethyleen en gedurende 24 uur bij 2 - 8 °C met afscherming tegen licht in een houder van polyethyleen of in een glazen fles. Uit microbiologische overwegingen moet de gereconstitueerde en verder verdunde oplossing onmiddellijk gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Gereconstitueerde oplossingen moeten eveneens worden beschermd tegen het licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dacarbazine medac 100 mg (200 mg) wordt geleverd als een steriel poeder voor oplossing voor injectie / infusie in injectieflacons voor éénmalig gebruik gemaakt van amberkleurig glas (type I, Ph. Eur.) en afgesloten met een stop van butylrubber. Elke verpakking Dacarbazine medac 100 mg (200 mg) bevat 10 injectieflacons.

Dacarbazine medac 500 mg (1000 mg) wordt geleverd als een steriel poeder voor oplossing voor infusie in injectieflacons voor éénmalig gebruik gemaakt van amberkleurig glas (type I, Ph. Eur.) en afgesloten met een stop van butylrubber. Elke verpakking Dacarbazine medac 500 mg (1000 mg) bevat 1 injectieflacon.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Aanbevelingen voor veilige verwerking

Dacarbazine is een antineoplasticum en moet worden verwerkt volgens de standaard procedures voor cytostatische geneesmiddelen die mutagene, carcinogene en teratogene effecten hebben. Vóór gebruik moeten de lokale cytotoxische richtlijnen worden gevolgd.

Dacarbazine mag alleen worden geopend door getraind personeel en zoals met alle cytotoxische stoffen moeten de nodige voorzorgen genomen worden om te voorkomen dat het personeel eraan wordt blootgesteld. Behandeling met cytotoxische geneesmiddelen moet over het algemeen vermeden worden tijdens de zwangerschap. De oplossing voor toediening moet worden bereid in een daarvoor bestemde ruimte en boven een wasbare schaal of een absorberend papier met kunststoflaag voor eenmalig gebruik. Er moet een gepaste bescherming worden gedragen (veiligheidsbril, wegwerphandschoenen, masker, wegwerpjas). Spuiten en infusiesets moeten zorgvuldig worden geassembleerd om lekkage te voorkomen (gebruik van Luer-lock-aansluitingen wordt aanbevolen).

Na de bereiding moet elk blootgesteld oppervlak grondig worden gereinigd en handen en gezicht moeten gewassen worden.

Als er wordt gemorst, moet het personeel handschoenen, een masker, veiligheidsbril en wegwerpschort aantrekken en het gemorste materiaal opvegen met een absorberend materiaal dat in die ruimte voor dat doel werd klaargezet. De ruimte moet dan worden gereinigd en al het gecontamineerde materiaal moet worden weggegooid in een speciale, afgesloten zak of emmer voor gemorst cytotoxisch materiaal ter verbranding.

Bereiding voor intraveneuze toediening

Dacarbazine-oplossingen moeten onmiddellijk vóór het gebruik worden bereid.

Dacarbazine is gevoelig voor blootstelling aan licht. Tijdens de toediening moeten de infusieflacon en de toedieningsset tegen de invloed van daglicht worden beschermd, b.v. door gebruik te maken van een niet-lichtdoorlatende infusieset van PVC. Normale infusiesets moeten in b.v. UV-resistente folie worden gewikkeld.

a) Bereiding van Dacarbazine medac 100 mg:

Breng 10 ml water voor injecties op aseptische wijze over in de injectieflacon en schud deze totdat er een oplossing ontstaat. Deze vers bereide oplossing die 10 mg/ml dacarbazine bevat (dichtheid van de oplossing: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$) wordt als langzame injectie toegediend.

Voor de bereiding van Dacarbazine medac 100 mg voor i.v. infusie wordt de vers bereide oplossing verder verdund met 200 – 300 ml natriumchloride 0,9% of glucose 5% oplossing voor infusie. Deze oplossing wordt als snelle infusie in circa 15 – 30 minuten toegediend.

b) Bereiding van Dacarbazine medac 200 mg:

Breng 20 ml water voor injecties op aseptische wijze over in de injectieflacon en schud deze totdat er een oplossing ontstaat. Deze vers bereide oplossing die 10 mg/ml dacarbazine bevat (dichtheid van de oplossing: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$) wordt als langzame injectie toegediend.

Voor de bereiding van Dacarbazine medac 200 mg voor i.v. infusie wordt de vers bereide oplossing verder verdund met 200 - 300 ml natriumchloride 0,9% of glucose 5% oplossing voor infusie. Deze oplossing wordt als snelle infusie in circa 15 – 30 minuten toegediend.

c) Bereiding van Dacarbazine medac 500 mg:

Breng 50 ml water voor injecties op aseptische wijze over in de injectieflacon en schud deze totdat er een oplossing ontstaat. Deze oplossing die 10 mg/ml dacarbazine bevat (dichtheid van de oplossing: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$) moet verder worden verdund met 200 - 300 ml natriumchloride 0,9% of glucose 5% oplossing voor infusie. De verkregen oplossing voor infusie, die 1,4 – 2,0 mg/ml dacarbazine bevat, is gereed voor i.v. infusie en moet gedurende een periode van 20 – 30 minuten worden toegediend.

d) Bereiding van Dacarbazine medac 1000 mg:

Breng 50 ml water voor injecties op aseptische wijze over in de injectieflacon en schud deze totdat er een oplossing ontstaat. Deze oplossing die 20 mg/ml dacarbazine bevat (dichtheid van de oplossing: $\rho = 1,015 \text{ g/ml}$) moet verder worden verdund met 200 - 300 ml natriumchloride 0,9% of glucose 5% oplossing voor infusie. De verkregen oplossing voor infusie, die 2,8 – 4,0 mg/ml dacarbazine bevat, is gereed voor i.v. infusie en moet gedurende een periode van 20 – 30 minuten worden toegediend.

Dacarbazine medac 100 mg (200 mg, 500 mg, 1000 mg) is uitsluiten voor eenmalig gebruik

De verdunde oplossing voor infusie moet visueel worden gecontroleerd en alleen zo goed als korrelvrije heldere oplossingen mogen worden gebruikt. Gebruik de oplossing niet als er korrels te zien zijn.

Alle oplossingen die zichtbaar veranderd zijn, moeten worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Dacarbazine medac 100 mg: BE193751
Dacarbazine medac 200 mg: BE193742
Dacarbazine medac 500 mg: BE193733
Dacarbazine medac 1000 mg: BE192701

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11.05.1998
Datum van hernieuwing van de vergunning: 24.04.2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

02/2024