

12. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dacarbazine "Lipomed", pulver til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 28057

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Dacarbazine "Lipomed"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert enkeltdosishætteglas med Dacarbazine "Lipomed" 500 mg indeholder 500 mg dacarbazin (som dacarbazincitrat, dannet *in situ*).

Hvert enkeltdosishætteglas med Dacarbazine "Lipomed" 1000 mg indeholder 1000 mg dacarbazin (som dacarbazincitrat, dannet *in situ*).

Efter rekonstitution af Dacarbazine ”Lipomed” 500 mg med 50 ml vand til injektionsvæsker indeholder 1 ml opløsning 10 mg dacarbazin (se pkt. 6.6).

Efter rekonstitution af Dacarbazine ”Lipomed” 1000 mg med 50 ml vand til injektionsvæsker indeholder 1 ml opløsning 20 mg dacarbazin (se pkt. 6.6).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til infusionsvæske, opløsning

 Hvidt, frysetørret pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Dacarbazine "Lipomed" er indiceret til behandling af patienter med metastaseret malignt melanom.

Yderligere indikationer for dacarbazin som led i en kombinationskemoterapi er:

* Fremskreden Hodkins sygdom.
* Fremskredne bløddelssarkomer (undtagen mesoteliom, Kaposis sarkom) hos voksne.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen med Dacarbazine "Lipomed" bør kun udføres af læger med erfaring i henholdsvis onkologi eller hæmatologi.

Under behandlingen med Dacarbazine "Lipomed" er det nødvendigt at udføre hyppig kontrol af blodbilledet, samt overvåge lever- og nyrefunktionen. Da der hyppigt opstår svære mave‑tarm‑reaktioner, er antiemetika og støtteforanstaltninger tilrådelige.

Da der kan opstå svære mave‑tarm‑forstyrrelser og hæmatologiske forstyrrelser, skal der udføres en meget grundig benefit/risk-analyse før hvert behandlingsforløb med dacarbazin.

Det bør undgås at indtage fødevarer før administration af Dacarbazine "Lipomed" for at reducere sværhedsgraden af kvalme og opkastning. Ekskrementer og opkast skal håndteres med forsigtighed.

Dosering

Følgende behandlingsprogrammer kan anvendes. For yderligere oplysninger henvises til aktuel videnskabelig litteratur.

*Malignt melanom*

Dacarbazin kan administreres som et enkeltstof i doser på 200 til 250 mg/m2 legems­overfladeareal/dag intravenøst i 5 dage hver 3. uge.

Dacarbazin kan administreres som en kortvarig infusion (i løbet af 20 ‑ 30 minutter).

Det er også muligt at give 850 mg/m2 legemsoverfladeareal på dag 1, og derefter hver 3. uge som en intravenøs infusion.

*Hodgkins sygdom*

Dacarbazin administreres som en daglig dosis på 375 mg/m2 legemsoverfladeareal intravenøst hver 15. dag i kombination med doxorubicin, bleomycin og vinblastin (ABVD‑behandlingsprogram).

*Bløddelssarkom*

Til bløddelssarkom hos voksne gives dacarbazin i daglige doser på 250 mg/m2 legemsoverfladeareal intravenøst (dag 1 ‑ 5) i kombination med doxorubicin hver 3. uge (ADIC‑behandlingsprogram).

*Behandlingsvarighed*

Den behandlende læge bør afgøre behandlingens varighed individuelt, idet der skal tages hensyn til typen og stadiet af den underliggende sygdom, den administrerede kombinationsbehandling samt responset på og bivirkningerne af dacarbazin.

Ved fremskreden Hodgkins sygdom anbefales det normalt at give 6 behandlingscyklusser med ABVD‑kombinationsbehandling.

Ved metastaseret malignt melanom og fremskredent bløddelssarkom afhænger behandlingens varighed af virkningen og tolerabiliteten hos den individuelle patient.

*Særlige patientpopulationer*

Patienter med nedsat nyre-/leverfunktion:

Hvis der kun er let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion, er en dosisreduktion normalt ikke nødvendig. Hos patienter med kombineret nedsat lever- og nyrefunktion, er eliminationen af dacarbazin forlænget. Der kan dog aktuelt ikke gives nogen validerede anbefalinger om dosisreduktioner.

Ældre patienter:

Da der foreligger begrænset erfaring med ældre patienter, kan der ikke gives nogle specielle instruktioner vedrørende brugen til ældre patienter.

Pædiatrisk population:

Dacarbazine "Lipomed"s sikkerhed og virkning hos børn og unge er endnu ikke klarlagt.

Administration

Dacarbazin er følsomt over for lyseksponering. Alle rekonstituerede opløsninger skal beskyttes på passende vis mod lys, også under administrationen (lysresistent infusionssæt).

Der bør udvises forsigtighed under administration for at undgå paravenøs applikation, da dette kan forårsage lokale smerter og vævsskade.

Hvis der opstår paravenøs applikation, skal administrationen omgående afbrydes, og den evt. resterende dosis skal indføres i en anden vene.

*Infusionshastighed*

Doser i intervaller fra 200 til 850 mg/m2 legemsoverfladeareal bør administreres som en intravenøs infusion i løbet af 20 ‑ 30 minutter.

Det anbefales først at teste venens passable tilstand med 5 10 ml isotonisk natriumchloridopløsning eller 5 % glucoseopløsning. De samme opløsninger skal bruges efter infusionen for at skylle alle resterende lægemidler ud af infusionsslangerne.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6. Rekonstituerede opløsninger er klare og svagt gule. Fortyndede infusionsvæsker, opløsninger, er klare og næsten farveløse.

**4.3 Kontraindikationer**

Dacarbazine "Lipomed" er kontraindiceret i de følgende tilfælde:

* Overfølsomhed over for det aktive stof, dacarbazin, eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Gravide og ammende kvinder.
* Leukopeni og/eller trombocytopeni.
* Svær lever- eller nyresygdom.
* I kombination med vaccine mod gul feber (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det anbefales, at dacarbazin kun gives under opsyn af en læge, som har speciale i onkologi, og som har faciliteter til regelmæssig overvågning af kliniske, biokemiske og hæmatologiske virkninger under og efter behandlingen.

Hvis der ses symptomer på funktionsforstyrrelser af lever eller nyrer, eller symptomer på en overfølsomhedsreaktion, kræves der øjeblikkelig seponering af behandlingen.

Såfremt veno-okklusiv leversygdom opstår, er yderligere behandling med dacarbazin kontraindiceret.

Bemærk: Den ansvarlige læge bør være klar over en sjældent iagttaget svær komplikation under behandlingen, som skyldes levernekrose på grund af okklusion af de intrahepatiske vener. Derfor er det især vigtigt med regelmæssig kontrol af leverstørrelse, -funktion og blodbilledet (især eosinofiler). I enkelte tilfælde af formodet veno-okklusiv sygdom har behandling med højdosis‑kortikosteroider (f.eks. 300 mg hydrokortison pr. dag) med eller uden fibrinolytika, såsom heparin eller vævsplasminogenaktivator, været vellykket (se pkt. 4.8).

Langvarig behandling kan forårsage kumulativ knoglemarvstoksicitet. Den mulige knoglemarvsundertrykkelse kræver nøje overvågning af røde og hvide blodlegemer og trombocytter. Hæmatopoetisk toksicitet kan berettige en midlertidig suspendering eller seponering af behandlingen.

Paravenøs injektion kan medføre vævsskade og svære smerter.

Samtidig anvendelse med phenytoin bør undgås, fordi nedsat absorption af phenytoin fra mave-tarm-kanalen kan prædisponere patienten for krampeanfald (se pkt. 4.5).

Endvidere er dacarbazin et moderat, immunsupprimerende stof. Administration af levende (attenuerede levende) vacciner til patienter, som er immunkompromitterede på grund af kemoterapeutika, såsom dacarbazin, kan forårsage alvorlige eller potentielt dødelige infektioner. Vaccination med en levende vaccine bør undgås hos patienter, der får dacarbazin. Det tilrådes generelt at anvende levende virusvacciner med forsigtighed efter seponering af kemoterapi og at tage højde for patientens immunstatus, som også afhænger af sygdommen og andre behandlinger. Inaktiverede vacciner kan anvendes, hvis de er tilgængelige.

Samtidig anvendelse af fotemustin kan forårsage akut pulmonal toksicitet (Adult Respiratory Distress Syndrome, også kaldet choklunge) med potentielt dødeligt udfald. Fotemustin og dacarbazin bør ikke anvendes samtidigt.

Hepatotoksiske lægemidler og alkohol er kontraindicerede under kemoterapi.

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

På grund af dacarbazins genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) skal kvinder i den fertile alder anvende sikker kontraception under behandlingen med Dacarbazine Lipomed og i 6 måneder efter behandlingen er blevet gennemført.

Det anbefales, at mænd bruger sikker kontrakonception og ikke gør en kvinde gravid under behandlingen med Dacarbazine Lipomed og i 3 måneder efter behandlingen er blevet gennemført.

Patienter, der overvejer graviditet, skal søge genetisk rådgivning efter perioden med brug af kontraception (se pkt. 4.6).

*Pædiatrisk population:*

Dacarbazin bør ikke anvendes til børn og unge, indtil yderligere data foreligger.

Forsigtighedsregler vedrørende håndtering kan ses i pkt. 6.6.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig anvendelse af en vaccine mod gul feber er kontraindiceret på grund af risikoen for en dødelig, systemisk sygdom (se pkt. 4.3).

Da tromboserisikoen ved tumorsygdomme er forhøjet, anvendes der hyppigt antikoagulations­behandling. Den høje intraindividuelle variabilitet af koagulabiliteten under sygdom, samt muligheden for interaktion mellem orale antikoagulantia og anticancer-kemoterapi kræver hyppigere overvågning af INR, hvis det besluttes at behandle patienten med orale antikoagulantia.

 Samtidig anvendelse af phenytoin kan medføre nedsat absorption af phenytoin fra mave-tarm-kanalen og kan prædisponere patienten for krampeanfald (se pkt. 4.4).

Immunisering med levende vacciner skal undgås under behandling med dacarbazin pga. risikoen for alvorlige og potentielt dødelige infektioner. Det tilrådes at anvende levende vacciner med forsigtighed efter seponering af kemoterapi og ikke vaccinere tidligere end 3 måneder efter sidste dosis kemoterapi. Det anbefales at anvende en inaktiveret vaccine, hvis den er tilgængelig (se også pkt. 4.4).

Samtidig anvendelse af ciclosporin (og ved ekstrapolation tacrolimus) bør overvejes nøje, da anvendelsen af disse stoffer forårsager for kraftig immunsuppression med risiko for lymfoproliferation.

Samtidig anvendelse af fotemustin kan forårsage akut pulmonal toksicitet (*Adult Respiratory Distress Syndrome*, også kaldet choklunge). Fotemustin og dacarbazin må ikke anvendes samtidigt. Dacarbazin bør administreres mere end en uge efter administration af fotemustin.

Myelotoksiske interaktioner med andre behandlingsmodaliteter, der har bivirkninger på knoglemarven (især cytostatika, stråling), er mulige.

Der er ikke udført studier, der undersøger en mulig fænotypisk metabolisme. Hydroxylering af udgangsstoffet til metabolitter med anti‑tumoraktivitet er imidlertid blevet identificeret.

Dacarbazin metaboliseres af cytokrom P450 (CYP1A1, CYP1A2 og CYP2E1). Dette bør overvejes, hvis der samtidigt administreres andre lægemidler, som metaboliseres af de samme leverenzymer.

Dacarbazin kan forstærke virkningerne af methoxypsoralen på grund af lysfølsomhed.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet og amning:

Dacarbazin har vist sig at være mutagent, teratogent og karcinogent hos dyr. Det må antages, at der er en øget risiko for teratogene virkninger hos mennesker. Af denne årsag er dacarbazin kontraindiceret under graviditeten og under amning (se også pkt. 4.3 og 4.4). Det er ukendt, om dacarbazin krydser placenta eller udskilles i mælken.

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

På grund af dacarbazins genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) skal kvinder i den fertile alder anvende sikker kontraception under behandlingen med Dacarbazine Lipomed og i 6 måneder efter behandlingen er blevet gennemført.

Det anbefales, at mænd bruger sikker kontrakonception og ikke gør en kvinde gravid under behandlingen med Dacarbazine Lipomed og i 3 måneder efter behandlingen er blevet gennemført.

Fertilitet

På grund af dacarbazins genotoksiske potentiale tilrådes det, at patienter søger rådgivning om muligheder for bevarelse af fertiliteten, før behandlingen med dacarbazin påbegyndes.

Efter behandlingen med dacarbazin tilrådes det, at patienter, der planlægger graviditet, søger genetisk rådgivning.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Dacarbazin kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner på grund af bivirkninger på centralnervesystemet eller på grund af kvalme og opkastning.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppigheder:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

De mest almindelige rapporterede bivirkninger er mave-tarm-sygdomme (anoreksi, kvalme og opkastning) og sygdomme i blod- og lymfesystem såsom anæmi, leukopeni og trombocytopeni. Sidstnævnte er dosisrelaterede og forsinkede, hvor laveste værdi ofte ikke opstår indtil 3 til 4 uger er forløbet.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppigheder** |
| **Almindelig****(≥ 1/100 til < 1/10)** | **Ikke almindelig****(≥ 1/1.000 til < 1/100)** | **Sjælden****(≥ 1/10.000 til < 1/1.000)** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  | Infektioner |  |
| Blod og lymfesystem | Anæmi, leukopeni, trombocytopeni, knoglemarvssuppression |  | Pancytopeni, agranulocytose |
| Immunsystemet |  |  | Anafylaktiske reaktioner, overfølsomhedsreaktioner |
| Nervesystemet |  |  | Hovedpine, konfusion, letargi, krampeanfald, ansigtsparæstesi |
| Øjne |  | Sløret syn | Nedsat syn |
| Vaskulære sygdomme |  |  | Ansigtsrødmen |
| Mave‑tarm‑kanalen | Anoreksi, kvalme, opkastning |  | Diarré |
| Lever og galdeveje |  | Hepatotoksicitet | Levernekrose på grund af veno‑okklusiv sygdom (VOD), Budd‑Chiari‑syndrom (med muligt dødeligt udfald) |
| Nyrer og urinveje |  |  | Nedsat nyrefunktion med forhøjet kreatinin og forhøjet urinstof i blodet |
| Hud og subkutane væv |  | Alopeci, hyperpigmentering, lysfølsomhed, forbigående udslæt | Erytem, makulopapuløst eksantem, urticaria |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | Influenzalignende symptomer, utilpashed | Irritation på applikationsstedet |
| Undersøgelser |  |  | Forhøjede leverenzymer, forhøjede transaminaser (ASAT, ALAT), forhøjet basisk fosfatase, forhøjet laktatdehydrogenase (LDH) |

Mave‑tarm‑forstyrrelser, såsom anoreksi, kvalme og opkastning er alvorlige og svære. I sjældne tilfælde er der blevet observeret diarré.

Der observeres ofte ændrede blodbilleder (anæmi, leukopeni, trombocytopeni), som er dosisafhængige og forsinkede, hvor den laveste værdi ofte først opstår efter 3 til 4 uger. I sjældne tilfælde er der blevet beskrevet pancytopeni og agranulocytose.

Influenzalignende symptomer med udmattelse, kuldegysninger, feber og muskelsmerter ses til tider under og ofte kun dage efter administration af dacarbazin. Disse forstyrrelser kan opstå igen med den næste infusion.

Forhøjede leverenzymer (f.eks. basisk fosfatase) er i sjældne tilfælde observeret.

I sjældne tilfælde er levernekrose på grund af okklusion af intrahepatiske vener (veno‑okklusiv leversygdom) blevet observeret efter administration af dacarbazin ved monoterapi eller ved modaliteter med kombineret kemoterapi. Generelt opstod syndromet under behandlingens anden cyklus. Symptomerne omfattede feber, eosinofili, abdominal­smerter, forstørret lever, gulsot og shock, som hurtigt forværredes i løbet af nogle timer eller få dage. Da fatale resultater er blevet beskrevet, er det især vigtigt med regelmæssig overvågning af leverstørrelse, -funktion og blodbilledet (især eosinofiler). I enkelte tilfælde af formodet veno‑okklusiv sygdom har behandling med højdosis‑kortiko­steroider (f.eks. 300 mg hydrokortison pr. dag) med eller uden fibrinolytika, såsom heparin eller vævsplasminogenaktivator, været vellykket (se pkt. 4.2 og 4.4).

Reaktioner på applikationsstedet, såsom irritation af venen og nogle systemiske bivirkninger, menes at skyldes dannelse af fotonedbrydningsprodukter.

Nedsat nyrefunktion med forhøjede niveauer af stoffer i blodet, der normalt udskilles i urin, er sjælden.

Bivirkninger i centralnervesystemet, såsom hovedpine, synsnedsættelse, konfusion, letargi og krampeanfald kan opstå i sjældne tilfælde. Ansigtsparæstesi og -rødme kan opstå kort efter administration.

Allergiske hudreaktioner i form af erytem, makulopapuløst eksantem eller urticaria observeres sjældent. Ikke hyppigt kan der opstå alopeci, hyperpigmentering og lysfølsomhed af huden. I sjældne tilfælde er der blevet beskrevet anafylaktiske reaktioner.

Utilsigtet paravenøs applikation forventes at give lokale smerter og nekrose.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der kan forventes svær knoglemarvstoksicitet og endda knoglemarvsaplasi, da følgerne af en overdosering og symptomstart kan være forsinket med op til 2 uger. Tiden før den laveste værdi af leukocytter og trombocytter opstår kan være 4 uger. Selv hvis der kun er mistanke om en overdosering, er det derfor afgørende, at der udføres en langvarig, nøje hæmatologisk kontrol.

Der er blevet observeret hypotensive episoder ved høje doser af dacarbazin (> 850 mg/m2). Hvis der observeres hypotension anbefales støttebehandling, for eksempel hydrering med 500 ml 0,9 % natriumchloridopløsning.

Da ingen kendt antidot er tilgængelig, skal der tages de yderste forholdsregler ved hver administration for at undgå en overdosering.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alkyleringsmidler, ATC-kode: L01AX04.

 Dacarbazin er et cytostatikum. Den antineoplastiske virkning skyldes en hæmning af cellevæksten, som er uafhængig af cellecyklus, og skyldes en hæmning af dna‑syntesen. En alkylerende virkning er også blevet vist, og andre cytostatiske mekanismer kan være påvirket af dacarbazin.

 Dacarbazin anses ikke for selv at være effektivt. Ved mikrosomal N‑demethylering konverteres stoffet dog hurtigt til 5‑aminoimidazol‑4‑carboxamid og en methylkation, som er ansvarlig for lægemidlets alkylerende virkning.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter intravenøs administration fordeles dacarbazin hurtigt fra det intravaskulære rum til vævet. Plasma‑proteinbindingen er 5 %. Dacarbazins kinetik i plasma er bifasisk. Den indledende (fordelings)halveringstid er kun på 20 minutter, den terminale halveringstid er fra 0,5 til 3,5 timer.

Dacarbazin krydser blod‑hjernebarrieren i begrænset grad. Koncentrationerne i cerebrospinalvæsken rapporteres til at være omkring 14 % af plasmakoncentrationerne.

Dacarbazin er inaktivt, indtil det metaboliseres af cytokrom P450 i leveren, så de reaktive N‑demethylerede former, HMMTIC og MTIC, dannes Denne reaktion katalyseres af CYP1A1, CYP1A2 og CYP2E1. MTIC metaboliseres videre til 5‑aminoimidazol‑

4‑carbox­amid (AIC). Dacarbazin metaboliseres primært i leveren ved både hydroxylering og demethylering, ca. 20 ‑ 50 % udskilles uomdannet af nyrerne via renal tubulær sekretion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

På grund af de farmakodynamiske egenskaber viser dacarbazin mutagene, karcinogene og teratogene virkninger, som kan påvises med eksperimentelle testsystemer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Citronsyremonohydrat og mannitol.

**6.2 Uforligeligheder**

Opmærksomheden bør henledes på den kemiske uforligelighed mellem dacarbazin­opløsningen og heparin, hydrokortison, L‑cystein og natriumhydrogencarbonat.

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må Dacarbazine Lipomed 500 mg og Dacarbazine Lipomed 1000 mg ikke blandes med andre lægemidler.

**6.3 Opbevaringstid**

 4 år.

Opbevaringstid for den rekonstituerede opløsning

Der er blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 8 timer ved stuetemperatur og beskyttet mod lys, og i 5 dage ved temperaturer på 2 til 8 °C og beskyttet mod lys. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den rekonstituerede opløsning anvendes omgående.

Hvis den rekonstituerede opløsning ikke anvendes omgående, er opbevaringstiden og betingelserne under opbevaring brugerens ansvar. Den rekonstituerede opløsning må ikke opbevares i over 24 timer i et køleskab (2 til 8 °C) og beskyttet mod lys, medmindre rekonstitutionen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Opbevaringstid for den fortyndede infusionsvæske, opløsning

Der er blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 8 timer ved stuetemperatur og beskyttet mod lys, og i 5 dage ved temperaturer på 2 til 8 °C og beskyttet mod lys. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den fortyndede infusionsvæske, opløsning, anvendes omgående.

Hvis den fortyndede infusionsvæske, opløsning, ikke anvendes omgående, er opbevaringstiden og betingelserne under opbevaring brugerens ansvar. Den fortyndede infusionsvæske, opløsning, må ikke opbevares i over 24 timer i et køleskab (2 til 8 °C) og beskyttet mod lys, medmindre rekonstitutionen og fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Fra et mikrobiologisk synspunkt anbefales det ikke at overskride en samlet opbevaringstid på 24 timer efter åbning af præparatet.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Rekonstituerede opløsninger skal også beskyttes mod lys.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede/fortyndede lægemiddel, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Dacarbazine "Lipomed" 500 mg og Dacarbazine "Lipomed" 1000 mg leveres som sterilt pulver til infusionsvæske, opløsning, i brune enkeltdosishætteglas til injektion (hydrolytiske klasse I), lukket med lyofiliseringspropper af brombutylgummi. Hætteglas, der indeholder Dacarbazine "Lipomed" 500 mg, er lukket med grå flip‑off‑krympelåg af aluminium, hætteglas, der indeholder Dacarbazine "Lipomed" 1000 mg, er lukket med røde flip‑off‑krympelåg af aluminium. Dacarbazine "Lipomed" 500 mg og Dacarbazine "Lipomed" 1000 mg er pakket i æsker med 1 hætteglas i hver.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 *Anbefalinger for sikker håndtering*

 Dacarbazin er et antineoplastisk stof. Før behandling indledes, bør der tages højde for lokale retningslinjer for behandling med cytotoksiske lægemidler. Dacarbazin‑opløsninger må kun forberedes af trænet personale. Som for alle cytotoksiske lægemidler bør der tages forholdsregler for at undgå at eksponere personalet. Håndtering af cytotoksiske lægemidler bør generelt undgås under graviditet. Forberedelsen af opløsningen til administration bør udføres på et dertil indrettet håndteringsområde og over en afvaskelig bakke eller plastikforet absorberbart papir til engangsbrug. Egnede beskyttelsesbriller, engangshandsker, ansigtsmaske og engangsforklæde bør anvendes. Kanyler og infusionssæt skal samles omhyggeligt for at undgå lækage (det anbefales at anvende Luer‑lock‑samlinger).

 Alle eksponerede overflader skal rengøres grundigt efter udført arbejde, og hænder og ansigt skal vaskes.

 I tilfælde af spild bør personalet tage handsker, ansigtsmasker, beskyttelsesbriller og engangsforklæde på, og tørre spildt materiale op med absorberende materiale, som findes i arbejdsområdet til dette formål. Dernæst rengøres området, og al forurenet materiale overføres til en pose eller beholder beregnet til cytotoksisk affald, eller opbevares i en forseglet beholder med henblik på forbrænding.

 *Forberedelse til intravenøs administration*

 Dacarbazin‑opløsninger skal forberedes umiddelbart før brug. Dacarbazine er følsomt over for lyseksponering. Under administration skal infusionsbeholderen og administrations­sættet beskyttes mod dagslys, f.eks. ved at bruge PVC‑infusionssæt resistente over for lys. Normale infusionssæt skal pakkes ind, f.eks. i UV‑resistent aluminiumsfolie.

 Under aseptiske betingelser opløses indholdet af et hætteglas med Dacarbazine ”Lipomed” 500 mg først med 50 ml vand til injektionsvæsker. Opløsningens densitet er 1,007 g/ml. Den resulterende opløsning skal yderligere fortyndes i 200 ‑ 300 ml isotonisk natriumchloridopløsning eller 5 % glucoseopløsning. Infusionsopløsningen, som er klar til administration (1,4 ‑ 2,0 mg/ml) skal gives intravenøst inden for 20 ‑ 30 minutter.

 Under aseptiske betingelser opløses indholdet af et hætteglas med Dacarbazine ”Lipomed” 1000 mg først med 50 ml vand til injektionsvæsker. Opløsningens densitet er 1,015 g/ml. Den resulterende opløsning skal yderligere fortyndes i 200 ‑ 300 ml isotonisk natriumchloridopløsning eller 5 % glucoseopløsning. Infusionsopløsningen, som er klar til administration (2,8 ‑ 4,0 mg/ml) skal gives intravenøst inden for 20 ‑ 30 minutter.

 Dacarbazine "Lipomed" 500 mg and Dacarbazine "Lipomed" 1000 mg er kun til engangsbrug.

 Den fortyndede infusionsvæske, opløsning, skal inspiceres visuelt, og kun klare opløsninger, der stort set er frie for partikler, må anvendes. Må ikke anvendes, hvis der er partikler til stede. Al resterende indhold efter brug skal bortskaffes. Dette gælder også for opløsninger, hvor den synlige fremtoning af præparatet har ændret sig.

 Rekonstituerede opløsninger er klare og svagt gule. Fortyndede infusionsvæsker, opløsninger, er klare og næsten farveløse.

 Bortskaffelse: Alle materialer, der er blevet anvendt til fortynding og administration, skal bortskaffes i henhold til standardprocedurer (forbrænding).

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

D-79576 Weil am Rhein

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 500 mg: 57215

 1000 mg: 57216

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 25. april 2012 (pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 12. juli 2024