

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dacarbazina Lipomed 200 mg polvere per soluzione iniettabile o per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino monodose di Dacarbazina Lipomed 200 mg contiene 200 mg di dacarbazina (come dacarbazina citrato, formazione *in situ*).

Dopo ricostituzione di Dacarbazina Lipomed 200 mg con 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili, 1 ml di soluzione contiene 10 mg di dacarbazina (vedere paragrafo 6.6).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile o per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dacarbazina Lipomed è indicato per il trattamento dei pazienti con melanoma maligno metastatico.

Ulteriori indicazioni per l'uso della dacarbazina come componente di una polichemioterapia sono:

- linfoma di Hodgkin in stadio avanzato
- sarcomi dei tessuti molli in stadio avanzato negli adulti (ad eccezione del mesotelioma e del sarcoma di Kaposi).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Dacarbazina Lipomed deve essere effettuato solo da medici specializzati in oncologia o ematologia, rispettivamente.

Durante il trattamento con Dacarbazina Lipomed, sono richiesti il frequente monitoraggio dell'emocromo e il monitoraggio della funzione epatica e renale. Siccome sono frequenti gravi reazioni gastrointestinali, si raccomanda di adottare misure antiemetiche e di supporto.

Siccome possono comparire gravi disturbi gastrointestinali ed ematologici, va effettuata un'analisi estremamente attenta del rapporto rischio/beneficio prima di ogni ciclo terapeutico con dacarbazina.

Per ridurre l'intensità della nausea e del vomito, il paziente deve evitare di assumere cibi prima della somministrazione di Dacarbazina Lipomed. Le escrezioni e il vomito devono essere maneggiati con cautela.

Posologia

Possono essere applicati i regimi terapeutici descritti di seguito. Per ulteriori dettagli, vedere la letteratura scientifica attuale.

Melanoma maligno

La dacarbazina può essere somministrata come agente singolo a dosi comprese tra 200 e 250 mg/m² di area di superficie corporea/die per via endovenosa per 5 giorni ogni 3 settimane.

In alternativa all'iniezione endovenosa lenta, la dacarbazina può essere somministrata come infusione breve (in 15 – 30 minuti).

Possono anche essere somministrati 850 mg/m² di area di superficie corporea il giorno 1 e, successivamente, una volta ogni 3 settimane, come infusione endovenosa.

Linfoma di Hodgkin

La dacarbazina viene somministrata per via endovenosa in una dose giornaliera di 375 mg/m² di area di superficie corporea ogni 15 giorni in combinazione con doxorubicina, bleomicina e vinblastina (regime ABVD).

Sarcoma dei tessuti molli

Nel sarcoma dei tessuti molli negli adulti, la dacarbazina viene somministrata per via endovenosa in dosi giornaliere di 250 mg/m² di area di superficie corporea (giorni 1-5) in associazione con doxorubicina ogni 3 settimane (regime ADIC).

Durata della terapia

Il medico curante deve stabilire individualmente la durata della terapia, tenendo in considerazione il tipo e lo stadio della patologia, la terapia di combinazione effettuata, la risposta alla dacarbazina e i gli effetti avversi ad essa legati.

Nel linfoma di Hodgkin in stadio avanzato, una raccomandazione abituale prevede la somministrazione di 6 cicli di terapia di combinazione ABVD.

Nel melanoma maligno metastatico e nel sarcoma dei tessuti molli in stadio avanzato la durata del trattamento dipende dall'efficacia e dalla tollerabilità del singolo paziente.

Popolazioni speciali di pazienti

Pazienti con insufficienza renale/epatica:

In presenza di sola insufficienza renale o epatica da lieve a moderata, generalmente non è necessario ridurre la dose. Nei pazienti con compromissione combinata renale ed epatica, l'eliminazione della dacarbazina è prolungata. Tuttavia, attualmente non possono essere formulate raccomandazioni validate di riduzione della dose.

Pazienti anziani:

Siccome l'esperienza nei pazienti anziani è limitata, non possono essere formulate istruzioni specifiche per l'uso negli anziani.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Dacarbazina Lipomed nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

La dacarbazina è sensibile all'esposizione alla luce. Tutte le soluzioni ricostituite devono essere adeguatamente protette dalla luce anche durante la somministrazione (set per infusione resistente alla luce).

Durante la somministrazione, occorre usare cautela per evitare l'applicazione paravenosa, che causerebbe dolore locale e danno tissutale.

In caso di applicazione paravenosa, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente e la dose eventualmente rimanente deve essere somministrata in un'altra vena.

Velocità di iniezione/infusione

Le dosi fino a 200 mg/m² possono essere somministrate come iniezione endovenosa lenta in circa 1 minuto. Dosi maggiori (comprese tra 200 e 850 mg/m²) devono essere somministrate come infusione endovenosa in 15-30 minuti.

Si raccomanda di verificare innanzitutto la pervietà della vena iniettando 5-10 ml di soluzione isotonica di sodio cloruro o glucosio 5%. Le stesse soluzioni devono essere utilizzate dopo l'infusione per eliminare gli eventuali residui del medicinale dalla linea di infusione.

Dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili e senza ulteriore diluizione con soluzione isotonica di sodio cloruro o glucosio 5%, le preparazioni di Dacarbazina Lipomed 200 sono ipo-osmolari (circa 100 mOsmol/kg) e devono quindi essere somministrate come iniezione endovenosa lenta, ad es. in 1 minuto, e non come iniezione e.v. in bolo in pochi secondi.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Le soluzioni ricostituite sono limpide e di colore giallo pallido. Le soluzioni per infusione diluite sono limpide e pressoché incolori.

4.3 Controindicazioni

Dacarbazina Lipomed è controindicato nei casi seguenti:

- ipersensibilità al principio attivo dacarbazina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- gravidanza o allattamento,
- leucopenia e/o trombocitopenia,
- grave patologia epatica o renale,
- in associazione al vaccino contro la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda di somministrare la dacarbazina unicamente sotto la supervisione di un medico specializzato in oncologia, che abbia a disposizione le attrezzature necessarie per il monitoraggio regolare degli effetti clinici, biochimici ed ematologici durante e dopo la terapia.

In presenza di sintomi di disfunzione epatica o renale o di una reazione di ipersensibilità, la terapia deve essere immediatamente interrotta.

In caso di malattia veno-occlusiva del fegato, la prosecuzione della terapia con dacarbazina è controindicata.

Nota: Durante la terapia, il medico responsabile deve essere consapevole della possibilità che durante la terapia si verifichi la rara e grave complicanza risultante dalla necrosi epatica in seguito all'occlusione delle vene intraepatiche. Perciò, il regolare monitoraggio del volume, della funzione del fegato e dell'emocromo (in particolare degli eosinofili) è particolarmente importante. In singoli casi sospetti di malattia veno-occlusiva è stata efficace la terapia con alte dosi di corticosteroidi (ad esempio idrocortisone 300 mg/die), con o senza agenti fibrinolitici come l'eparina o l'attivatore tissutale del plasminogeno (vedere paragrafo 4.8).

La terapia a lungo termine può essere causa di tossicità cumulativa a carico del midollo osseo. La possibile soppressione del midollo osseo richiede un attento monitoraggio degli eritrociti, dei leucociti e delle piastrine. La tossicità emopoietica può giustificare l'interruzione temporanea o definitiva della terapia.

L'iniezione paravenosa può causare danni tissutali e dolore intenso.

L'uso concomitante della fenitoina deve essere evitato perché esiste il rischio di esacerbazione delle convulsioni, dovuto al ridotto assorbimento della fenitoina nell'apparato digerente (vedere paragrafo 4.5).

Inoltre, la dacarbazina è un moderato agente immunosoppressivo. La somministrazione di vaccini vivi (vivi attenuati) a pazienti immunocompromessi a causa di un trattamento con agenti chemioterapici, quali la dacarbazina, può causare infezioni gravi e potenzialmente fatali. La vaccinazione con vaccini vivi deve essere evitata nei pazienti trattati con dacarbazina. I vaccini inattivati possono essere utilizzati, se disponibili.

I medicinali epatotossici e l'alcool sono controindicati durante la chemioterapia.

Misure anticoncezionali

Gli uomini devono essere informati circa l'adozione di misure anticoncezionali durante la terapia e nei 6 mesi successivi al termine della terapia (vedere paragrafo 4.6).

Popolazione pediatrica:

L'uso della dacarbazina nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato fino a che non siano disponibili ulteriori dati.

Manipolazione della dacarbazina:

La dacarbazina deve essere manipolata in conformità alle procedure standard per i citostatici dotati di effetti mutageni, cancerogeni e teratogeni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante del vaccino contro la febbre gialla è controindicato a causa del rischio di una patologia sistemica fatale (vedere paragrafo 4.3).

Poiché il rischio trombotico è aumentato in presenza di tumori, il trattamento anticoagulante è frequente. L'alta variabilità intra-individuale della coagulabilità durante la malattia e le possibili interazioni tra anticoagulanti orali e chemioterapia antineoplastica rendono necessari monitoraggi più frequenti dell'INR se il paziente deve essere trattato con anticoagulanti orali.

L'uso concomitante della fenitoina deve essere evitato perché esiste il rischio di esacerbazione delle convulsioni, dovuto al ridotto assorbimento della fenitoina nell'apparato digerente (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di vaccini vivi attenuati deve essere evitato, perché esiste il rischio di una patologia sistemica, eventualmente fatale. Questo rischio è aumentato nei soggetti già immunodepressi a causa della suddetta patologia. Si raccomanda di utilizzare un vaccino inattivato, se disponibile (poliomielite) (vedere anche paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di ciclosporina (e, per estrapolazione, di tacrolimus) deve essere valutato con attenzione, perché l'uso di questi agenti induce un'immunosoppressione eccessiva, con rischio di linfoproliferativa.

L'uso concomitante di fotemustina può essere causa di tossicità polmonare acuta (sindrome da distress respiratorio dell'adulto). Fotemustina e dacarbazina non devono essere usate contemporaneamente. Sono possibili interazioni mielotossiche con altre modalità di trattamento con effetti avversi sul midollo osseo (in particolare agenti citostatici, irradiazione).

Non sono stati effettuati studi per valutare un potenziale metabolismo fenotipico. Tuttavia, è stata identificata l'idrossilazione del composto originario a metaboliti dotati di attività antitumorale.

La dacarbazina viene metabolizzata dal citocromo P450 (CYP1A1, CYP1A2 e CYP2E1). Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione in caso di somministrazione congiunta con altri farmaci metabolizzati dagli stessi enzimi epatici.

La dacarbazina può potenziare gli effetti del metossipsoralene a causa della fotosensibilizzazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e allattamento:

La dacarbazina possiede effetti mutageni, teratogeni e cancerogeni negli animali. Si deve presumere un rischio aumentato di effetti teratogeni nell'uomo. Pertanto, la dacarbazina non deve essere usata durante la gravidanza e l'allattamento (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4). Non è noto se la dacarbazina attraversi la placenta o passi nel latte materno.

Donne in età fertile:

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci.

Misure contraccettive per gli uomini:

Gli uomini devono essere informati circa l'adozione di misure anticoncezionali durante la terapia e nei 6 mesi successivi al termine della terapia.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La dacarbazina può influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari a causa dei suoi effetti indesiderati a carico del sistema nervoso centrale o a causa della nausea e del vomito.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenze:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono patologie gastrointestinali (anoressia, nausea e vomito) e patologie del sistema emolinfopoietico, quali anemia, leucopenia e trombocitopenia. Queste ultime sono dose-dipendenti e ritardate, con nadir che spesso compare dopo 3-4 settimane.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenze		
	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)
Infezioni ed infestazioni		Infezioni	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia, leucopenia, trombocitopenia, soppressione midollare		Pancitopenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni anafilattiche, reazioni di ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso			Cefalea, confusione, letargia, convulsioni, parestesia facciale
Patologie dell'occhio		Visione offuscata	Disturbi della vista
Patologie vascolari			Vampate del viso
Patologie gastrointestinali	Anoressia, nausea, vomito		Diarrea
Patologie epatobiliari		Epatotossicità	Necrosi epatica dovuta a malattia veno-occlusiva, sindrome di Budd-Chiari ad esito potenzialmente

			fatale
Patologie renali e urinarie			Disfunzione renale con aumento della creatinina nel sangue e aumento dell'urea nel sangue
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, iperpigmentazione, fotosensibilità, eruzione cutanea transitoria	Eritema, esantema maculopapulare, orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sintomi simil-influenzali, malessere	Irritazione del sito di applicazione
Esami diagnostici			Aumento degli enzimi epatici, aumento delle transaminasi (AST, ALT), aumento della fosfatasi alcalina, aumento della lattato-deidrogenasi (LDH)

I disturbi gastrointestinali come anoressia, nausea e vomito sono comuni e gravi. In casi rari è stata osservata diarrea.

Le alterazioni a carico dell'emocromo spesso osservate (anemia, leucopenia, trombocitopenia) sono dose-dipendenti e ritardate, i nadir spesso si manifestano solo dopo 3-4 settimane. In casi rari sono state descritte pancitopenia e agranulocitosi.

Occasionalmente si osservano sintomi simil-influenzali con spossatezza, brividi, febbre e dolore muscolare durante o, frequentemente, pochi giorni dopo la somministrazione della dacarbazina. Questi disturbi possono ripresentarsi in occasione dell'infusione successiva.

In rari casi è stato osservato un aumento degli enzimi epatici (ad es. fosfatasi alcalina).

Raramente è stata osservata necrosi epatica dovuta all'occlusione delle vene intraepatiche (malattia veno-occlusiva del fegato) dopo somministrazione della dacarbazina in monoterapia o polichemioterapia. In genere, la sindrome si è verificata durante il secondo ciclo di terapia. I sintomi hanno compreso febbre, eosinofilia, dolore addominale, epatomegalia, ittero e shock, con rapido peggioramento in poche ore o giorni. Poiché è stato descritto un esito fatale, il regolare monitoraggio del volume e della funzione del fegato e dell'emocromo (in particolare degli eosinofili) è di particolare importanza. In singoli casi sospetti di malattia veno-occlusiva è stato efficace il trattamento con alte dosi di corticosteroidi (ad esempio idrocortisone 300 mg/die), con o senza fibrinolitici come l'eparina o l'attivatore tissutale del plasminogeno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Le reazioni in corrispondenza della sede di applicazione, come l'irritazione della vena, e alcune delle reazioni avverse sistemiche sono considerate dovute alla formazione di prodotti della fotodegradazione.

È rara la compromissione della funzione renale, con aumento dei livelli ematici di sostanze a escrezione urinaria obbligatoria.

Raramente possono verificarsi effetti indesiderati a carico del sistema nervoso centrale come cefalea, disturbi della vista, confusione, letargia e convulsioni. Poco dopo la somministrazione possono verificarsi parestesia facciale e vampate a carico del viso.

Raramente si osservano reazioni allergiche cutanee in forma di eritema, esantema maculo-papulare o orticaria. Non comunemente possono verificarsi alopecia, iperpigmentazione e fotosensibilità della cute. In casi rari sono state descritte reazioni anafilattiche.

L'applicazione paravenosa accidentale può causare dolore locale e necrosi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione:

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

A seguito di un sovradosaggio si possono attendere una grave tossicità a carico del midollo osseo e anche aplasia midollare; l'insorgenza può essere ritardata fino a 2 settimane. Il tempo di insorgenza dei nadir dei leucociti e dei trombociti può raggiungere 4 settimane. Per questo, anche in caso di sovradosaggio solo sospetto, un attento monitoraggio ematologico a lungo termine è essenziale.

Non sono noti antidoti disponibili e quindi deve essere usata particolare cautela in occasione di ciascuna somministrazione per evitare il sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti alchilanti, codice ATC: L01AX04

La dacarbazina è un agente citostatico. L'effetto antineoplastico è dovuto all'inibizione della crescita cellulare indipendente dal ciclo cellulare e dovuta all'inibizione della sintesi del DNA. È stato anche dimostrato un effetto alchilante e anche altri meccanismi citostatici possono essere influenzati dalla dacarbazina.

La dacarbazina è considerata non essere efficace di per sé. Tuttavia, tramite N-demetilazione microsomiale, viene rapidamente convertita in 5-amino-imidazolo-4-carbossamide e un catione metile, che è responsabile dell'effetto alchilante del farmaco.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa, la dacarbazina si distribuisce rapidamente dallo spazio intravascolare ai tessuti. Il legame con le proteine plasmatiche è del 5%. La cinetica della dacarbazina nel plasma è bifasica. L'emivita iniziale (di distribuzione) è di soli 20 minuti, l'emivita terminale è compresa tra 0,5 e 3,5 ore.

La dacarbazina attraversa la barriera ematoencefalica in misura limitata; le concentrazioni nel liquido cefalorachidiano corrispondono al 14% circa delle concentrazioni plasmatiche.

La dacarbazina è inattiva fino alla sua metabolizzazione nel fegato da parte del citocromo P450, con formazione delle specie reattive N-demetilate HMMTIC e MTIC. Tale reazione è catalizzata da CYP1A1, CYP1A2 e CYP2E1. MTIC viene ulteriormente metabolizzato a 5-amminoimidazolo-4-carbossamide (AIC).

La dacarbazina viene metabolizzata principalmente nel fegato tramite idrossilazione e demetilazione, circa il 20%-50% viene escreto immodificato dai reni tramite secrezione tubulare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A causa delle sue proprietà farmacologiche, la dacarbazina possiede effetti mutageni, cancerogeni e teratogeni, rilevabili nelle analisi sperimentali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato e mannitolo (E 421).

6.2 Incompatibilità

Prestare attenzione all'incompatibilità chimica della soluzione di dacarbazina con eparina, idrocortisone, L-cisteina e sodio idrogeno carbonato.

In assenza di studi di compatibilità, Dacarbazina Lipomed non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Periodo di validità della soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore a temperatura ambiente e al riparo dalla luce, e per 5 giorni a 2-8°C e al riparo dalla luce. Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente.

Se la soluzione ricostituita non viene utilizzata immediatamente, la durata e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione ricostituita non deve essere conservata per più di 24 ore in frigorifero (2-8°C) al riparo dalla luce, a meno che la ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

Periodo di validità della soluzione per infusione diluita

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore a temperatura ambiente e al riparo dalla luce, e per 5 giorni a 2-8°C e al riparo dalla luce. Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione diluita deve essere utilizzata immediatamente.

Se la soluzione per infusione diluita non viene utilizzata immediatamente, la durata e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione per infusione diluita non deve essere conservata per più di 24 ore in frigorifero (2-8°C) al riparo dalla luce, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano state effettuate in condizioni asettiche controllate e validate.

Da un punto di vista microbiologico, si raccomanda di non superare un tempo totale di conservazione di 24 ore dopo l'apertura del prodotto.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Anche la soluzione ricostituita va protetta dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito/diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Dacarbazina Lipomed 200 mg è disponibile come polvere per soluzione iniettabile o per infusione sterile in flaconcini monodose marroni (classe idrolitica I) per preparazioni iniettabili, chiusi con tappi in gomma bromobutile per liofilizzazione. I flaconcini contenenti Dacarbazina Lipomed 200 mg sono

sigillati in alluminio con capsule di chiusura a strappo rosse e confezionati in scatole contenenti 10 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Raccomandazioni per la manipolazione sicura

La dacarbazina è un agente antineoplastico. Prima di cominciare, si devono consultare le linee guida locali relative alla manipolazione degli agenti citotossici.

Le soluzioni di dacarbazina devono essere preparate solo dal personale addestrato. Come per tutti gli agenti citotossici, devono essere adottate precauzioni per evitare l'esposizione del personale. La manipolazione dei farmaci citostatici deve generalmente essere evitata durante la gravidanza. La preparazione della soluzione per la somministrazione deve essere effettuata in un'area designata alla manipolazione, lavorando su un supporto lavabile o su carta assorbente monouso plastificata sul retro. Indossare una protezione idonea per gli occhi, guanti monouso, mascherina e camice monouso. Le siringhe e i set per infusione devono essere assemblati con cura per evitare perdite (si raccomanda l'uso di raccordi Luer lock).

Al termine del lavoro, tutte le superfici esposte devono essere pulite a fondo e l'operatore deve lavarsi mani e viso.

In caso di schizzi, l'operatore deve indossare guanti, mascherina, protezione per gli occhi e camice monouso e rimuovere gli schizzi con il materiale assorbente collocato allo scopo nell'area di lavoro. L'area deve quindi essere pulita e tutto il materiale contaminato deve essere trasferito in una sacca o un contenitore per materiale citotossico o conservato in un contenitore sigillato per essere incenerito.

Preparazione della somministrazione endovenosa

Le soluzioni di dacarbazina vengono preparate poco prima dell'uso. La dacarbazina è sensibile all'esposizione alla luce. Durante la somministrazione, il contenitore per l'infusione e il set per la somministrazione devono essere protetti dalla luce del sole, ad esempio usando dei set per infusione in PVC resistente alla luce solare. I set per infusione normali vanno avvolti, ad esempio, in pellicola di alluminio resistente ai raggi UV.

In condizioni asettiche, il contenuto di un flaconcino di Dacarbazina Lipomed 200 mg viene prima disciolto in 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili. La densità della soluzione è di 1,007 g/ml. La soluzione risultante, contenente 10 mg/ml di dacarbazina, può essere somministrata mediante iniezione endovenosa lenta.

Per preparare una soluzione per infusione endovenosa, la soluzione va ulteriormente diluita in 200-300 ml di soluzione di cloruro di sodio o glucosio al 5%. La soluzione va somministrata come infusione breve in 15-30 minuti.

Dacarbazina Lipomed 200 mg è esclusivamente monouso.

La soluzione iniettabile o la soluzione per infusione diluita va ispezionata visivamente e utilizzata solo se limpida e praticamente priva di particelle. Non usare la soluzione se sono presenti particelle. I contenuti residui dopo l'uso vanno smaltiti. Ciò vale anche per le soluzioni in cui l'aspetto del prodotto è cambiato.

Le soluzioni ricostituite sono limpide e di colore giallo pallido. Le soluzioni per infusione diluite sono limpide e pressoché incolori.

Smaltimento: tutti i materiali utilizzati per la diluizione e la somministrazione vanno smaltiti in conformità alle procedure standard (incenerimento).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Germania
Tel. +49 7621 1693 472
Fax +49 7621 1693 474
lipomed@lipomed.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione” 10 Flaconcini: AIC n. 041106028

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dacarbazina Lipomed 500 mg polvere per soluzione per infusione
Dacarbazina Lipomed 1000 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino monodose di Dacarbazina Lipomed 500 mg contiene 500 mg di dacarbazina (come dacarbazina citrato, formazione *in situ*).
Ogni flaconcino monodose di Dacarbazina Lipomed 1000 mg contiene 1000 mg di dacarbazina (come dacarbazina citrato, formazione *in situ*).

Dopo ricostituzione di Dacarbazina Lipomed 500 mg con 50 ml di acqua per preparazioni iniettabili, 1 ml di soluzione contiene 10 mg di dacarbazina (vedere paragrafo 6.6).
Dopo ricostituzione di Dacarbazina Lipomed 1000 mg con 50 ml di acqua per preparazioni iniettabili, 1 ml di soluzione contiene 20 mg di dacarbazina (vedere paragrafo 6.6).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.
Polvere liofilizzata bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dacarbazina Lipomed è indicato per il trattamento dei pazienti con melanoma maligno metastatico. Ulteriori indicazioni per l'uso della dacarbazina come componente di una polichemioterapia sono:

- Linfoma di Hodgkin in stadio avanzato.
- Sarcomi dei tessuti molli in stadio avanzato negli adulti (ad eccezione del mesotelioma e del sarcoma di Kaposi).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Dacarbazina Lipomed deve essere effettuato solo da medici specializzati in oncologia o in ematologia.

Durante il trattamento con Dacarbazina Lipomed, sono richiesti il frequente monitoraggio dell'emocromo e il monitoraggio della funzione epatica e renale. Siccome sono frequenti gravi reazioni gastrointestinali, si raccomanda di adottare misure antiemetiche e di supporto.

Siccome possono comparire gravi disturbi gastrointestinali ed ematologici, va effettuata un'analisi estremamente attenta del rapporto rischio/beneficio prima di ogni ciclo terapeutico con dacarbazina.

Per ridurre l'intensità della nausea e del vomito, il paziente deve evitare di assumere cibi prima della somministrazione di Dacarbazina Lipomed. Le escrezioni e il vomito devono essere maneggiati con cautela.

Posologia

Possono essere applicati i regimi terapeutici descritti di seguito. Per ulteriori dettagli, vedere la letteratura scientifica aggiornata.

Melanoma maligno

La dacarbazina può essere somministrata come agente singolo a dosi comprese tra 200 e 250 mg/m² di superficie corporea/giorno per via endovenosa per 5 giorni ogni 3 settimane.

La dacarbazina può essere somministrata come infusione breve (in 20-30 minuti).

Possono anche essere somministrati 850 mg/m² di superficie corporea il giorno 1 e, successivamente, una volta ogni 3 settimane, come infusione endovenosa.

Linfoma di Hodgkin

La dacarbazina viene somministrata per via endovenosa a una dose giornaliera di 375 mg/m² di superficie corporea ogni 15 giorni in combinazione con doxorubicina, bleomicina e vinblastina (regime ABVD).

Sarcoma dei tessuti molli

Nel sarcoma dei tessuti molli dell'adulto, la dacarbazina viene somministrata per via endovenosa in dosi giornaliere di 250 mg/m² di superficie corporea (giorni 1-5) in combinazione con doxorubicina ogni 3 settimane (regime ADIC).

Durata della terapia

Il medico curante deve stabilire individualmente la durata della terapia, tenendo in considerazione il tipo e lo stadio della malattia di base, la terapia di combinazione somministrata, la risposta alla dacarbazina e gli effetti avversi della dacarbazina.

Nel linfoma di Hodgkin in stadio avanzato, una raccomandazione abituale prevede la somministrazione di 6 cicli di terapia di combinazione ABVD.

Nel melanoma maligno metastatico e nel sarcoma dei tessuti molli in stadio avanzato, la durata del trattamento dipende dall'efficacia e dalla tollerabilità nel singolo paziente.

Popolazioni speciali di pazienti

Pazienti con insufficienza renale/epatica:

In presenza di sola insufficienza renale o epatica da lieve a moderata, generalmente non è necessario ridurre la dose. Nei pazienti con compromissione combinata renale ed epatica, l'eliminazione della dacarbazina è prolungata. Tuttavia, attualmente non possono essere formulate raccomandazioni validate di riduzione della dose.

Pazienti anziani:

Siccome l'esperienza nei pazienti anziani è limitata, non possono essere formulate istruzioni specifiche per l'uso negli anziani.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Dacarbazina Lipomed nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite.

Modo di somministrazione

La dacarbazina è sensibile all'esposizione alla luce. Tutte le soluzioni ricostituite devono essere adeguatamente protette dalla luce anche durante la somministrazione (set per infusione resistente alla luce).

Durante la somministrazione, occorre usare cautela per evitare l'applicazione paravenosa, che causerebbe dolore locale e danno tissutale.

In caso di applicazione paravenosa, la somministrazione deve essere interrotta immediatamente e la dose eventualmente rimanente deve essere somministrata in un'altra vena.

Velocità di infusione

Le dosi comprese tra 200 e 850 mg/m² di superficie corporea devono essere somministrate come infusione endovenosa in 20-30 minuti.

Si raccomanda di verificare innanzitutto la pervietà della vena, iniettando 5-10 mL di soluzione isotonica di cloruro di sodio o glucosio al 5%. Le stesse soluzioni devono essere utilizzate dopo l'infusione per eliminare gli eventuali residui del medicinale dalla linea di infusione.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. Le soluzioni ricostituite sono limpide e di colore giallo pallido. Le soluzioni per infusione diluite sono limpide e pressoché incolori.

4.3 Controindicazioni

Dacarbazina Lipomed è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo dacarbazina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- Donne in gravidanza o in allattamento,
- Leucopenia e/o trombocitopenia,
- Grave malattia epatica o renale,
- In associazione al vaccino contro la febbre gialla (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda di somministrare la dacarbazina unicamente sotto la supervisione di un medico specializzato in oncologia, che abbia a disposizione le attrezzature necessarie per il monitoraggio regolare degli effetti clinici, biochimici ed ematologici durante e dopo la terapia.

In presenza di sintomi di disfunzione epatica o renale o di una reazione di ipersensibilità, la terapia deve essere immediatamente interrotta.

In caso di malattia veno-occlusiva del fegato, la prosecuzione della terapia con dacarbazina è controindicata.

Nota: il medico responsabile deve essere consapevole della possibilità che durante la terapia compaia la rara e severa complicanza risultante dalla necrosi epatica in seguito all'occlusione delle vene intraepatiche. Perciò, il regolare monitoraggio delle dimensioni e della funzione del fegato e dell'emocromo (in particolare degli eosinofili) è di particolare importanza. In singoli casi sospetti di malattia veno-occlusiva, è stata efficace la terapia con alte dosi di corticosteroidi (ad esempio idrocortisone 300 mg/giorno), con o senza agenti fibrinolitici come l'eparina o l'attivatore tissutale del plasminogeno (vedere paragrafo 4.8).

La terapia a lungo termine può essere causa di tossicità cumulativa a carico del midollo osseo. La possibile soppressione del midollo osseo richiede un attento monitoraggio dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine. La tossicità ematopoietica può giustificare l'interruzione temporanea o definitiva della terapia.

L'iniezione paravenosa può causare danni tissutali e dolore severo.

L'uso concomitante della fenitoina deve essere evitato perché esiste il rischio di esacerbazione delle convulsioni, dovuto al ridotto assorbimento della fenitoina nell'apparato digerente (vedere paragrafo 4.5).

Inoltre, la dacarbazina è un moderato agente immunosoppressivo. La somministrazione di vaccini vivi (vivi attenuati) nei pazienti immunocompromessi a causa di un trattamento con agenti chemioterapici, quali la dacarbazina, può causare infezioni gravi e potenzialmente fatali. La vaccinazione con vaccini vivi deve essere evitata nei pazienti trattati con dacarbazina. I vaccini inattivati possono essere utilizzati, se disponibili.

I medicinali epatotossici e l'alcool sono controindicati durante la chemioterapia.

Misure contraccettive:

Gli uomini devono essere informati sull'opportunità di adottare misure contraccettive durante la terapia e nei 6 mesi successivi al termine della terapia (vedere paragrafo 4.6).

Popolazione pediatrica:

L'uso della dacarbazina nei bambini e negli adolescenti non è raccomandato fino a che non siano disponibili ulteriori dati.

Manipolazione della dacarbazina:

La dacarbazina deve essere manipolata in conformità alle procedure standard per i citostatici dotati di effetti mutageni, cancerogeni e teratogeni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

L'uso concomitante del vaccino contro la febbre gialla è controindicato a causa del rischio di una malattia sistemica fatale (vedere paragrafo 4.3).

Siccome il rischio trombotico è aumentato in presenza di tumori, il trattamento anticoagulante è frequente. L'elevata variabilità intra-individuale della coagulabilità durante le malattie e le possibili interazioni tra anticoagulanti orali e chemioterapia anticancro rendono necessario il monitoraggio più frequente dell'INR, se il paziente deve essere trattato con anticoagulanti orali.

L'uso concomitante della fenitoina deve essere evitato perché esiste il rischio di esacerbazione delle convulsioni, dovuto al ridotto assorbimento della fenitoina nell'apparato digerente (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di vaccini vivi attenuati deve essere evitato, perché esiste il rischio di una malattia sistemica, eventualmente fatale. Questo rischio è aumentato nei soggetti già immunodepressi a causa della malattia di base. Si raccomanda di utilizzare un vaccino inattivato, se disponibile (poliomielite) (vedere anche paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di ciclosporina (e, per estrapolazione, di tacrolimus) deve essere valutato con attenzione, perché l'uso di questi agenti induce un'immunosoppressione eccessiva, con rischio di linfoproliferazione.

L'uso concomitante di fotemustina può essere causa di tossicità polmonare acuta (sindrome da distress respiratorio dell'adulto). La fotemustina e la dacarbazina non devono essere usate contemporaneamente.

Sono possibili interazioni mielotossiche con altre modalità di trattamento con effetti avversi sul midollo osseo (in particolare agenti citostatici, irradiazione).

Non sono stati effettuati studi per valutare un possibile metabolismo fenotipico. Tuttavia, è stata identificata l'idrossilazione del composto originario in metaboliti con attività antitumorale.

La dacarbazina viene metabolizzata dal citocromo P450 (CYP1A1, CYP1A2 e CYP2E1). Questo aspetto deve essere tenuto in considerazione in caso di somministrazione congiunta con altri medicinali metabolizzati dagli stessi enzimi epatici.

La dacarbazina può potenziare gli effetti del metossipsoralene a causa della fotosensibilizzazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e allattamento:

La dacarbazina si è dimostrata mutagenica, teratogena e cancerogena negli animali. Si deve presumere

un rischio aumentato di effetti teratogeni nell'uomo. Pertanto, la dacarbazina non deve essere usata durante la gravidanza e l'allattamento (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4). Non è noto se la dacarbazina attraversi la placenta o passi nel latte materno.

Donne in età fertile:

Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci.

Misure contraccettive per gli uomini:

Gli uomini devono essere informati sull'opportunità di adottare misure contraccettive durante la terapia e nei 6 mesi successivi al termine della terapia.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La dacarbazina può influenzare la capacità di guidare veicoli o usare macchinari a causa dei suoi effetti indesiderati a carico del sistema nervoso centrale o a causa della nausea e del vomito.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenze:

Molto comune ($\geq 1/10$)

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

Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate sono patologie gastrointestinali (anoressia, nausea e vomito) e patologie del sistema emolinfopoietico, quali anemia, leucopenia e trombocitopenia. Queste ultime sono dose-dipendenti e ritardate, con nadir che spesso compare dopo 3-4 settimane.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenze		
	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)
Infezioni ed infestazioni		Infezioni	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia, leucopenia, trombocitopenia, soppressione midollare		Pancitopenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni anafilattiche, reazioni di ipersensibilità
Patologie del sistema nervoso			Cefalea, confusione, letargia, convulsioni, parestesia facciale
Patologie dell'occhio		Visione offuscata	Disturbi della vista
Patologie vascolari			Vampate del viso
Patologie gastrointestinali	Anoressia, nausea, vomito		Diarrea
Patologie epatobiliari		Epatotossicità	Necrosi epatica dovuta a malattia veno-occlusiva, sindrome di Budd-Chiari ad esito potenzialmente fatale
Patologie renali e urinarie			Disfunzione renale con aumento della creatinina nel sangue e aumento dell'urea nel sangue

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia, iperpigmentazione, fotosensibilità, eruzione cutanea transitoria	Eritema, esantema maculopapulare, orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Sintomi simil-influenzali, malessere	Irritazione del sito di applicazione
Esami diagnostici			Aumento degli enzimi epatici, aumento delle transaminasi (AST, ALT), aumento della fosfatasi alcalina, aumento della lattato-deidrogenasi (LDH)

I disturbi dell'apparato digerente, quali anoressia, nausea e vomito, sono comuni e gravi. In casi rari è stata osservata diarrea.

Le alterazioni dell'emocromo spesso osservate (anemia, leucopenia, trombocitopenia) sono dose-dipendenti e ritardate, i nadir compaiono spesso solo dopo 3-4 settimane. In casi rari, sono state descritte pancitopenia e agranulocitosi.

Occasionalmente si osservano sintomi simil-influenzali con spossatezza, brividi, febbre e dolore muscolare durante o spesso pochi giorni dopo la somministrazione della dacarbazina. Questi disturbi possono ripresentarsi in occasione dell'infusione successiva.

In rari casi, si è osservato un aumento degli enzimi epatici (es. fosfatasi alcalina).

Raramente è stata osservata necrosi epatica dovuta all'occlusione delle vene intraepatiche (malattia veno-occlusiva del fegato) dopo somministrazione di dacarbazina in monoterapia o polichemioterapia. In genere, la sindrome è comparsa durante il secondo ciclo di terapia. I sintomi comprendevano febbre, eosinofilia, dolore addominale, aumento di volume del fegato, ittero e shock, con rapido peggioramento in poche ore o giorni. Siccome è stato descritto un esito fatale, il regolare monitoraggio delle dimensioni e della funzione del fegato e dell'emocromo (in particolare degli eosinofili) è di particolare importanza. In singoli casi sospetti di malattia veno-occlusiva è stata efficace la terapia con alte dosi di corticosteroidi (ad esempio idrocortisone 300 mg/giorno), con o senza agenti fibrinolitici come l'eparina o l'attivatore tissutale del plasminogeno (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Le reazioni in corrispondenza della sede di applicazione, quali l'irritazione della vena, e alcune delle reazioni avverse sistemiche sono considerate dovute alla formazione di prodotti della fotodegradazione.

È rara la compromissione della funzione renale, con aumento dei livelli ematici di sostanze a escrezione urinaria obbligatoria.

Raramente possono comparire effetti indesiderati a carico del sistema nervoso centrale, quali cefalea, disturbi della vista, confusione, letargia e convulsioni. Poco dopo la somministrazione, possono comparire parestesia facciale e vampate.

Raramente si osservano reazioni allergiche cutanee sotto forma di eritema, esantema maculopapulare o orticaria. Non comunemente possono comparire alopecia, iperpigmentazione e fotosensibilità della cute. In casi rari, sono state descritte reazioni anafilattiche.

L'applicazione paravenosa accidentale può causare dolore locale e necrosi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette:

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale

è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

In seguito a un sovradosaggio, possono comparire una severa tossicità a carico del midollo osseo e persino aplasia midollare; la comparsa può essere ritardata fino a 2 settimane. Il tempo alla comparsa dei nadir dei leucociti e dei trombociti può raggiungere le 4 settimane. Per questo, anche in caso di sovradosaggio solo sospetto, un attento monitoraggio ematologico a lungo termine è essenziale.

Non sono noti antidoti disponibili e, quindi, deve essere usata particolare cautela in occasione di ciascuna somministrazione per evitare il sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti alchilanti; codice ATC: L01AX04.

La dacarbazina è un agente citostatico. L'effetto antineoplastico è dovuto all'inibizione della crescita cellulare indipendente dal ciclo cellulare e dovuta all'inibizione della sintesi del DNA. È stato anche dimostrato un effetto alchilante e anche altri meccanismi citostatici potrebbero essere influenzati dalla dacarbazina.

La dacarbazina è considerata non essere efficace di per sé. Tuttavia, tramite N-demetilazione microsomiale, essa viene rapidamente convertita in 5-amino-imidazolo-4-carbossamide e un catione metile, che è responsabile dell'effetto alchilante.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa, la dacarbazina si distribuisce rapidamente dallo spazio intravascolare ai tessuti. Il legame alle proteine plasmatiche è pari al 5%. La cinetica della dacarbazina nel plasma è bifasica. L'emivita iniziale (di distribuzione) è di soli 20 minuti, l'emivita terminale è compresa tra 0,5 e 3,5 ore.

La dacarbazina attraversa la barriera ematoencefalica in misura limitata; le concentrazioni nel liquido cefalorachidiano corrispondono a circa il 14% delle concentrazioni plasmatiche.

La dacarbazina è inattiva fino alla sua metabolizzazione nel fegato da parte del citocromo P450, con formazione delle specie reattive N-demetilate HMMTIC e MTIC. Tale reazione è catalizzata da CYP1A1, CYP1A2 e CYP2E1. MTIC viene ulteriormente metabolizzato a 5-amminoimidazolo-4-carbossamide (AIC). La dacarbazina viene metabolizzata principalmente nel fegato tramite idrossilazione e demetilazione, circa il 20%-50% viene escreto immodificato dai reni tramite secrezione tubulare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A causa delle sue proprietà farmacologiche, la dacarbazina possiede effetti mutageni, cancerogeni e teratogeni, rilevabili nei test sperimentali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato e mannitolo.

6.2 Incompatibilità

Si noti che la soluzione di dacarbazina è chimicamente incompatibile con eparina, idrocortisone, L-cisteina e sodio idrogeno carbonato.

In assenza di studi di compatibilità, Dacarbazina Lipomed 500 mg e Dacarbazina Lipomed 1000 mg non devono essere miscelati con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Periodo di validità della soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore a temperatura ambiente e al riparo dalla luce, e per 5 giorni a 2-8°C e al riparo dalla luce. Da un punto di vista microbiologico, la soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente.

Se la soluzione ricostituita non viene utilizzata immediatamente, la durata e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione ricostituita non deve essere conservata per più di 24 ore in frigorifero (2-8°C) al riparo dalla luce, a meno che la ricostituzione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

Periodo di validità della soluzione per infusione diluita

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore a temperatura ambiente e al riparo dalla luce, e per 5 giorni a 2-8°C e al riparo dalla luce. Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione diluita deve essere utilizzata immediatamente.

Se la soluzione per infusione diluita non viene utilizzata immediatamente, la durata e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione per infusione diluita non deve essere conservata per più di 24 ore in frigorifero (2-8°C) al riparo dalla luce, a meno che la ricostituzione e la diluizione non siano state effettuate in condizioni asettiche controllate e validate.

Da un punto di vista microbiologico, si raccomanda di non superare un tempo totale di conservazione di 24 ore dopo l'apertura del prodotto.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C, tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Anche la soluzione ricostituita va protetta dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito/diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Dacarbazina Lipomed 500 mg e Dacarbazina Lipomed 1000 mg sono disponibili come polvere per soluzione per infusione sterile in flaconcini monodose marroni (classe idrolitica I) per preparazioni iniettabili, chiusi con tappi in gomma bromobutilica per liofilizzazione. I flaconcini contenenti Dacarbazina Lipomed 500 mg sono sigillati in alluminio con capsule di chiusura a strappo grigie, i flaconcini contenenti Dacarbazina Lipomed 1000 mg sono sigillati in alluminio con capsule di chiusura a strappo rosse. Dacarbazina Lipomed 500 mg e Dacarbazina Lipomed 1000 mg sono confezionati in scatole contenenti ciascuna 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Raccomandazioni per la manipolazione sicura

La dacarbazina è un agente antineoplastico. Prima di cominciare, consultare le linee guida locali relative alla manipolazione degli agenti citotossici. Le soluzioni di dacarbazina devono essere

preparate solo da personale addestrato. Come per tutti gli agenti citotossici, devono essere adottate precauzioni per evitare l'esposizione del personale. La manipolazione dei farmaci citotossici deve generalmente essere evitata durante la gravidanza. La preparazione della soluzione per la somministrazione deve essere effettuata in un'area designata alla manipolazione, lavorando su un supporto lavabile o su carta assorbente monouso plastificata sul retro. Indossare una protezione idonea per gli occhi, guanti monouso, mascherina e camice monouso. Le siringhe e i set per infusione devono essere assemblati con cura, per evitare perdite (si raccomanda l'uso di raccordi Luer lock).

Al termine del lavoro, tutte le superfici esposte devono essere pulite a fondo e l'operatore deve lavarsi mani e viso.

In caso di schizzi, l'operatore deve indossare guanti, mascherina, protezione per gli occhi e camice monouso e rimuovere gli schizzi con il materiale assorbente collocato a questo scopo nell'area di lavoro. L'area deve quindi essere pulita e tutto il materiale contaminato deve essere trasferito in una sacca o un contenitore per materiale citotossico o conservato in un contenitore sigillato per essere incenerito.

Preparazione della somministrazione endovenosa

Le soluzioni di dacarbazina vengono preparate poco prima dell'uso. La dacarbazina è sensibile all'esposizione alla luce. Durante la somministrazione, il contenitore per l'infusione e il set per la somministrazione devono essere protetti dalla luce del sole, ad esempio usando dei set per infusione in PVC resistente alla luce solare. I set per infusione normali vanno avvolti, ad esempio, in pellicola di alluminio resistente ai raggi UV.

In condizioni asettiche, il contenuto di un flaconcino di Dacarbazina Lipomed 500 mg viene prima disciolto in 50 mL di acqua per preparazioni iniettabili. La densità della soluzione è di 1,011 g/mL. La soluzione risultante va ulteriormente diluita in 200-300 mL di soluzione di cloruro di sodio o glucosio al 5%. La soluzione per infusione pronta per la somministrazione (1,4-2,0 mg/mL) va somministrata per via endovenosa in 20-30 minuti.

In condizioni asettiche, il contenuto di un flaconcino di Dacarbazina Lipomed 1000 mg viene prima disciolto in 50 mL di acqua per preparazioni iniettabili. La densità della soluzione è di 1,019 g/mL. La soluzione risultante va ulteriormente diluita in 200-300 mL di soluzione di cloruro di sodio o glucosio al 5%. La soluzione per infusione pronta per la somministrazione (2,8-4,0 mg/mL) va somministrata per via endovenosa in 20-30 minuti.

Dacarbazina Lipomed 500 mg e Dacarbazina Lipomed 1000 mg sono esclusivamente monouso. La soluzione per infusione diluita va ispezionata visivamente e utilizzata solo se limpida e praticamente priva di particelle. Non usare la soluzione se sono presenti particelle. I contenuti residui dopo l'uso vanno smaltiti. Ciò vale anche per le soluzioni in cui l'aspetto del prodotto è cambiato.

Le soluzioni ricostituite sono limpide e di colore giallo pallido. Le soluzioni per infusione diluite sono limpide e pressoché incolori.

Smaltimento: tutti i materiali utilizzati per la diluizione e la somministrazione vanno smaltiti in conformità alle procedure standard (incenerimento).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
D-79576 Weil am Rhein
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 041106030 “ 500 mg polvere per soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro

AIC n. 041106042 “ 1000 mg polvere per soluzione per infusione” 1 flaconcino in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco