

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dacarbazina medac 100 mg, polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Dacarbazina medac 200 mg, polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Dacarbazina medac 500 mg, polvere per soluzione per infusione
Dacarbazina medac 1000 mg, polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino monouso di Dacarbazina medac 100 mg contiene 100 mg di dacarbazina (dacarbazina citrato, formata in situ).

Una volta ricostituito, Dacarbazina medac 100 mg contiene 10 mg/ml di dacarbazina.

Ogni flaconcino monouso di Dacarbazina medac 200 mg contiene 200 mg di dacarbazina (dacarbazina citrato, formata in situ). Una volta ricostituito, Dacarbazina medac 200 mg contiene 10 mg/ml di dacarbazina.

Ogni flaconcino monouso di Dacarbazina medac 500 mg contiene 500 mg di dacarbazina (dacarbazina citrato, formata in situ). Dopo la ricostituzione e la diluizione finale Dacarbazina medac 500 mg contiene 1,4 – 2,0 mg/ml di dacarbazina.

Ogni flaconcino monouso di Dacarbazina medac 1000 mg contiene 1.000 mg di dacarbazina (dacarbazina citrato, formata in situ). Dopo la ricostituzione e la diluizione finale Dacarbazina medac 1000 mg contiene 2,8 – 4,0 mg/ml di dacarbazina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Dacarbazina medac 100 mg (200 mg): polvere per soluzione iniettabile o per infusione
Dacarbazina medac 500 mg (1000 mg): polvere per soluzione per infusione.
Dacarbazina medac è una polvere di colore bianco o giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La dacarbazina è indicata per il trattamento di pazienti con melanoma maligno metastatizzato.

Altre indicazioni per la somministrazione di dacarbazina nell'ambito di un regime chemioterapico di combinazione sono:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

L'uso della dacarbazina deve essere limitato a medici specialisti in oncologia o ematologia.

La dacarbazina è sensibile all'esposizione alla luce. Tutte le soluzioni ricostituite devono essere tenute al riparo dalla luce anche durante la somministrazione utilizzando mezzi appropriati (set per infusione resistenti alla luce).

Durante l'iniezione si deve procedere con cautela per evitare lo stravasamento nei tessuti che provoca dolore locale e danno tissutale. In caso di stravasamento, si deve sospendere immediatamente l'iniezione e si deve introdurre l'eventuale dose restante in un'altra vena.

È possibile usare i seguenti regimi. Per ulteriori informazioni vedere la letteratura scientifica corrente.

Melanoma maligno

La dacarbazina può essere somministrata in monoterapia a dosi di 200 – 250 mg/m² di area di superficie corporea/die mediante iniezioni endovenose (EV) per 5 giorni a intervalli di 3 settimane. In alternativa a un'iniezione EV in bolo è possibile somministrare la dacarbazina come infusione a breve termine (nell'arco di 15 – 30 minuti).

È anche possibile somministrare 850 mg/m² di area di superficie corporea al giorno 1 e quindi a intervalli di 3 settimane mediante un'infusione endovenosa.

Morbo di Hodgkin

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

Sarcoma dei tessuti molli negli adulti

Per i sarcomi dei tessuti molli negli adulti la dacarbazina viene somministrata per via EV a dosi giornaliere di 250 mg/m² di area di superficie corporea (giorni 1 – 5) in combinazione con doxorubicina a intervalli di 3 settimane (regime ADIC).

Durante il trattamento con dacarbazina si deve effettuare un monitoraggio frequente delle conte ematiche e della funzione epatica e renale. Poiché sono frequenti gravi reazioni intestinali, si consiglia l'adozione di misure antiemetiche e di supporto.

Poiché possono verificarsi gravi disturbi gastrointestinali ed ematologici, si raccomanda una valutazione estremamente accurata dei rischi e dei benefici prima di ogni ciclo di terapia con la dacarbazina.

Durata della terapia

Il medico curante deve decidere su base individuale la durata della terapia tenendo conto del tipo e dello stadio della malattia sottostante, della terapia di combinazione somministrata, della risposta alla dacarbazina e dei relativi effetti avversi. Per il morbo di Hodgkin in stadio avanzato si raccomandano generalmente 6 cicli di terapia di combinazione ABVD. Nel melanoma maligno metastatizzato e nel sarcoma dei tessuti molli in stadio avanzato la durata del trattamento dipende dall'efficacia e dalla tollerabilità nel singolo paziente.

Pazienti con insufficienza renale/epatica

Nei casi di sola insufficienza renale o epatica da lieve a moderata, una riduzione della dose non è generalmente necessaria. Nei pazienti con compromissione sia renale che epatica l'eliminazione della dacarbazina richiede più tempo. Tuttavia, al momento non è possibile fornire raccomandazioni convalidate sulla riduzione della dose.

Pazienti anziani

Poiché l'esperienza nei pazienti anziani è limitata, non è possibile fornire istruzioni particolari per l'uso in questa popolazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della dacarbazina nei bambini di età <15 anni non sono state ancora stabilite. Non è possibile fornire raccomandazioni particolari per l'uso della dacarbazina nel gruppo di età pediatrica fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati.

Modo di somministrazione

Velocità di somministrazione

Le dosi fino a 200 mg/m² possono essere somministrate mediante un'iniezione endovenosa lenta, e quelle superiori (da 200 a 850 mg/m²) devono essere somministrate mediante un'infusione EV nell'arco di 15 – 30 minuti.

Si raccomanda di verificare prima la pervietà venosa irrigando la vena con 5 – 10 ml di soluzione per infusione di cloruro di sodio allo 0,9 % o glucosio al 5 %. Le stesse soluzioni devono essere usate dopo l'infusione per eliminare eventuali residui di medicinale dalla cannula.

Dopo la ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili senza ulteriore diluizione con una soluzione per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% o glucosio al 5%, le preparazioni di dacarbazina 100 mg e 200 mg sono iposmolari (circa 100 mOsmol/kg) e devono pertanto essere somministrate mediante un'iniezione endovenosa lenta, p.es. nell'arco di 1 minuto, anziché mediante un bolo endovenoso rapido effettuato in alcuni secondi.

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1,
- gravidanza o allattamento (vedere paragrafo 4.6),
- leucopenia e/o trombocitopenia,
- gravi malattie epatiche o renali.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda di somministrare la dacarbazina solo sotto la supervisione di un medico specialista in oncologia, in presenza delle apparecchiature necessarie per il monitoraggio costante di tutti gli effetti clinici, biochimici ed ematologici, durante e dopo la terapia.

Qualora si manifestino sintomi di disfunzione epatica o renale o di una reazione di ipersensibilità, occorre interrompere immediatamente la terapia. In caso di malattia veno-occlusiva del fegato è controindicato proseguire la terapia con la dacarbazina.

Nota: il medico responsabile deve prestare attenzione a una grave complicanza della terapia che si verifica raramente ed è dovuta alla necrosi epatica causata dall'occlusione delle vene intraepatiche. Occorre pertanto effettuare frequenti monitoraggi delle dimensioni e della funzione del fegato nonché delle conte ematiche (in particolare degli eosinofili). In singoli casi di sospetta malattia veno-occlusiva è risultata efficace una terapia precoce a base di corticosteroidi a dosi elevate (p.es. idrocortisone 300 mg/die) con o senza agenti fibrinolitici come l'eparina o l'attivatore del plasminogeno tissutale (vedere paragrafo 4.8).

Una terapia a lungo termine può causare tossicità cumulativa del midollo osseo. La possibile depressione del midollo osseo richiede un attento monitoraggio dei livelli dei globuli bianchi, dei globuli rossi e delle piastrine. La tossicità emopoietica può giustificare una sospensione temporanea o la cessazione della terapia.

Lo stravasamento del medicinale durante la somministrazione EV può provocare danno tissutale e dolore di grado severo.

L'uso concomitante con fenitoina deve essere evitato, perché il ridotto assorbimento di fenitoina da parte del tratto gastrointestinale può predisporre il paziente a convulsioni (vedere paragrafo 4.5).

La dacarbazina è un agente immunosoppressore moderato. La somministrazione di vaccini vivi a pazienti immunocompromessi in conseguenza del trattamento con chemioterapici, come la dacarbazina, può causare infezioni gravi e potenzialmente fatali. L'immunizzazione con vaccini vivi deve pertanto essere evitata durante la terapia con dacarbazina. In linea generale, si consiglia di utilizzare vaccini a virus vivi con cautela dopo l'interruzione della chemioterapia e di tenere conto dello stato immunitario del paziente, in funzione anche della malattia e di altre terapie. La

vaccinazione con vaccini vivi deve essere praticata non prima di 3 mesi dal completamento della chemioterapia. I vaccini inattivati possono essere usati, se disponibili.

L'uso concomitante di fotemustina può causare tossicità polmonare acuta (sindrome da distress respiratorio dell'adulto), che può avere esito fatale. Fotemustina e dacarbazina non devono essere usate in concomitanza.

Durante la chemioterapia si deve evitare l'uso di medicinali epatotossici e il consumo di alcool.

Misure contraccettive

Si consiglia agli uomini di adottare misure contraccettive durante la terapia e nei 6 mesi successivi alla sua cessazione.

Popolazione pediatrica

Non si raccomanda l'uso della dacarbazina in età pediatrica fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati.

Per le precauzioni sulla manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Se un trattamento precedente o concomitante ha avuto o ha effetti avversi a carico del midollo osseo (in particolare agenti citostatici, radiazioni), sono possibili interazioni mielotossiche.

Non sono stati condotti studi sulla presenza di un metabolismo dei fenotipi ma è stata identificata l'idrossilazione del composto progenitore in metaboliti con attività antitumorale.

La dacarbazina è metabolizzata dal citocromo P450 (CYP1A1, CYP1A2 e CYP2E1). Occorre tenerlo presente in caso di co-somministrazione con altri medicinali metabolizzati dagli stessi enzimi epatici.

La dacarbazina può potenziare gli effetti del metossisoralene a causa della fotosensibilità.

L'immunizzazione con vaccini vivi deve essere evitata durante la terapia con dacarbazina a causa del rischio di infezioni gravi e potenzialmente fatali. Si consiglia di utilizzare vaccini a virus vivi con cautela dopo l'interruzione della chemioterapia, e di vaccinare non prima di 3 mesi dopo l'ultima dose di chemioterapia. Si raccomanda l'uso di un vaccino inattivato, se disponibile (vedere anche paragrafo 4.4).

Il rischio di trombosi è maggiore nelle patologie maligne; pertanto, è comune l'uso di terapie anticoagulanti. Se il paziente deve ricevere anticoagulanti orali, la frequenza di monitoraggio dell'INR deve essere aumentata a causa della notevole variabilità interindividuale della coagulazione e di possibili interazioni tra anticoagulanti e citostatici.

L'uso concomitante con fenitoina può causare una riduzione dell'assorbimento di fenitoina da parte del tratto gastrointestinale e predisporre il paziente a convulsioni (vedere paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di ciclosporina (e in alcuni casi di tacrolimus) deve essere valutato con cautela, perché questi agenti possono causare eccessiva immunosoppressione e linfoproliferazione.

L'uso concomitante di fotemustina può causare tossicità polmonare acuta (sindrome da distress respiratorio dell'adulto). Fotemustina e dacarbazina non devono essere usate in concomitanza.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La dacarbazina ha dimostrato effetti mutageni, teratogeni e cancerogeni negli animali. Occorre presupporre un maggior rischio di effetti teratogeni nell'uomo. Pertanto, Dacarbazina medac è controindicata durante gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento.

Allattamento

Dacarbazina medac è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

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

La dacarbazina può influire sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di macchinari a causa degli effetti sul sistema nervoso centrale o di nausea e vomito.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenze

Molto comune (> 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)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente segnalate includono disturbi gastrointestinali (anoressia, nausea e vomito) e patologie del sistema emolinfopoietico come anemia, leucopenia e trombocitopenia. Queste ultime sono dipendenti dalla dose e insorgono in ritardo, con nadir spesso solo dopo 3 – 4 settimane.

Infezioni ed infestazioni	<u>Non comune</u> Infezioni
Patologie del sistema emolinfopoietico	<u>Comune</u> Anemia, leucopenia, trombocitopenia <u>Raro</u> Pancitopenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario	<u>Raro</u> Reazioni anafilattiche
Patologie del sistema nervoso	<u>Raro</u> Cefalea, compromissione della vista, confusione, letargia, convulsioni, parestesia facciale
Patologie vascolari	<u>Raro</u> Arrossamento del volto
Patologie gastrointestinali	<u>Comune</u> Anoressia, nausea, vomito <u>Raro</u> Diarrea
Patologie epatobiliari	<u>Raro</u> Necrosi epatica dovuta a malattia veno-occlusiva (VOD) del fegato, sindrome di Budd-Chiari (con esito potenzialmente fatale)
Patologie renali e urinarie	<u>Raro</u> Compromissione della funzione renale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<u>Non comune</u> Alopecia, iperpigmentazione, fotosensibilità <u>Raro</u> Eritema, esantema maculopapulare, orticaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<u>Non comune</u> Sintomi simil-influenzali <u>Raro</u> Irritazione in sede di applicazione
Esami diagnostici	<u>Raro</u> Aumento degli enzimi epatici (p.es. fosfatasi alcalina,

	ASAT, ALAT), aumento della lattato deidrogenasi (LDH) ematica, aumento della creatinina ematica, aumento dell'urea ematica.
--	---

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le frequenti variazioni nelle conte ematiche (anemia, leucopenia, trombocitopenia) sono dipendenti dalla dose e si manifestano in ritardo, con nadir spesso solo dopo 3– 4 settimane.

Sintomi simil-influenzali come sfinimento, brividi, febbre e dolore muscolare si manifestano occasionalmente durante o spesso solo a giorni di distanza dalla somministrazione della dacarbazina. Questi disturbi possono ripresentarsi all'infusione successiva.

Rari casi di necrosi epatica dovuta all'occlusione delle vene intraepatiche (malattia veno-occlusiva del fegato) sono stati osservati in seguito alla somministrazione della dacarbazina in monoterapia o in terapia combinata. In generale questa sindrome si è manifestata durante il secondo ciclo di terapia con sintomi come febbre, eosinofilia, dolore addominale, ingrossamento epatico, itterizia e shock, che sono peggiorati rapidamente nell'arco di alcune ore o giorni. Poiché sono stati riferiti esiti fatali, si deve prestare particolare cautela (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Si presume che l'irritazione nella sede di applicazione e alcune delle reazioni avverse sistemiche siano dovute alla formazione di prodotti della fotodegradazione.

Parestesie e arrossamento del viso possono insorgere appena dopo l'iniezione.

Le reazioni cutanee allergiche come eritema, esantema maculopapulare o orticaria sono state osservate raramente.

Un'accidentale iniezione paravenosa provoca necrosi e dolore in sede locale.

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 sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Le principali complicanze previste di un sovradosaggio sono una grave soppressione del midollo osseo e infine un'aplasia del midollo osseo che può insorgere con un ritardo fino a due settimane. Il tempo alla comparsa dei nadir di leucociti e trombociti può essere di 4 settimane. Anche solo in caso di sospetto sovradosaggio è indispensabile un attento monitoraggio a lungo termine dei parametri ematologici.

Non esiste un antidoto noto al sovradosaggio da dacarbazina. Pertanto occorre fare particolare attenzione a evitare un sovradosaggio da questo medicinale.

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 sia all'inibizione della crescita cellulare, che è indipendente dal ciclo cellulare, sia all'inibizione della sintesi del DNA. Ha anche dimostrato un effetto alchilante e può influenzare altri meccanismi citostatici.

Non si ritiene che la dacarbazina produca di per sé un effetto antineoplastico. Tuttavia, per N-demetilazione microsomiale viene rapidamente convertita in 5-amino-imidazolo-4-carbossamide e in un catione metilico, responsabile dell'effetto alchilante del medicinale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Dopo la somministrazione endovenosa la dacarbazina viene distribuita rapidamente nei tessuti. Presenta una capacità di legame con le proteine plasmatiche del 5%, un profilo cinetico plasmatico bifasico, un'emivita iniziale (di distribuzione) di soli 20 minuti e un'emivita terminale di 0,5– 3,5 ore.

Biotrasformazione

La dacarbazina resta inattiva fino a quando non viene metabolizzata nel fegato dai citocromi P450 formando le specie N-demetilate reattive HMMTIC and MTIC. MTIC è catalizzato da CYP1A1, CYP1A2 e CYP2E1. MTIC è ulteriormente metabolizzato in 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC).

Eliminazione

La dacarbazina è principalmente metabolizzata nel fegato sia per idrossilazione che per demetilazione. Il 20– 50% circa del medicinale viene escreto immodificato a livello renale mediante secrezione tubulare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Per le sue proprietà farmacodinamiche, la dacarbazina ha effetti mutageni, cancerogeni e teratogeni rilevabili in condizioni sperimentali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico anidro e mannitolo.

6.2 Incompatibilità

La soluzione di dacarbazina è chimicamente incompatibile con l'eparina, l'idrocortisone, la L-cisteina e l'idrogeno carbonato di sodio.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Periodo di validità della soluzione ricostituita di Dacarbazina medac 100 mg (200 mg):

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore alla temperatura di 20 °C e al riparo dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. In caso contrario, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non dovrebbero generalmente superare le 24 ore alla temperatura di 2 –8 °C, a meno che la ricostituzione sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

Periodo di validità della soluzione ricostituita e ulteriormente diluita di Dacarbazina medac 100 mg (200 mg):

La soluzione ricostituita e ulteriormente diluita deve essere utilizzata immediatamente.

Periodo di validità della soluzione ricostituita e ulteriormente diluita di Dacarbazina medac 500 mg (1000 mg):

La soluzione ricostituita e ulteriormente diluita deve essere utilizzata immediatamente.

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 le soluzioni ricostituite devono essere tenute al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Dacarbazina medac 100 mg (200 mg) è una polvere sterile per soluzione iniettabile o per infusione in flaconcini monouso di vetro color ambra (tipo I, farmacopea europea) chiusi con tappo in gomma butilica. Ogni scatola di Dacarbazina medac 100 mg (200 mg) contiene 10 flaconcini.

Dacarbazina medac 500 mg (1000 mg) è una polvere sterile per soluzione per infusione in flaconcini monouso di vetro color ambra (tipo I, farmacopea europea) chiusi con tappo in gomma butilica. Ogni scatola di Dacarbazina medac 500 mg (1000 mg) contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Raccomandazioni per la manipolazione in sicurezza del medicinale

La dacarbazina è un agente antineoplastico e deve essere manipolata secondo le procedure standard per i citostatici che hanno effetti mutageni, cancerogeni e teratogeni. Prima di procedere, si devono consultare le linee guida locali sui citotossici.

La dacarbazina deve essere aperta solo da personale addestrato e si devono prendere precauzioni per evitarne l'esposizione come per tutti gli agenti citotossici. Durante la gravidanza si deve generalmente evitare la manipolazione di medicinali citotossici. La soluzione per la somministrazione deve essere preparata in un'apposita area lavorando su un vassoio lavabile o su un foglio di carta assorbente con retro in plastica e indossando una protezione adatta per gli occhi, guanti e grembiule monouso e maschera facciale. Le siringhe e i set per infusione devono essere assemblati con attenzione per evitare fuoriuscite di prodotto (si raccomanda l'uso di adattatori Luer lock).

Al termine della preparazione, l'eventuale superficie esposta deve essere pulita accuratamente, lavandosi le mani e la faccia.

In caso di versamento, gli operatori devono indossare guanti, maschera facciale, protezione per gli occhi e grembiule monouso e raccogliere il prodotto con materiale assorbente applicato a tale scopo sull'area interessata. L'area deve quindi essere pulita trasferendo tutto il materiale contaminato in un sacco o un cestino per la raccolta di materiale citotossico o sigillandolo in vista dell'incenerimento.

Preparazione per la somministrazione endovenosa

Le soluzioni di dacarbazina devono essere preparate immediatamente prima dell'uso.

La dacarbazina è fotosensibile. Durante la somministrazione il contenitore dell'infusione e il set di somministrazione devono essere tenuti al riparo dalla luce diurna usando, p.es., set per infusione in PVC resistenti alla luce. I normali set per infusione devono essere avvolti p.es. in pellicole resistenti ai raggi UV.

a) Preparazione di Dacarbazina medac 100 mg:

Operando in condizioni asettiche, trasferire 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino e agitare fino a ottenere una soluzione. La soluzione appena preparata, contenente 10 mg/ml di dacarbazina (densità della soluzione: $\rho = 1,007$ g/ml), viene somministrata mediante un'iniezione lenta.

Per la preparazione di Dacarbazina medac 100 mg per l'infusione EV, la soluzione appena preparata viene ulteriormente diluita con 200– 300 ml di soluzione per infusione di cloruro di sodio allo 0,9 % o glucosio al 5 %. Questa soluzione viene somministrata come infusione a breve termine nell'arco di 15– 30 minuti.

b) Preparazione di Dacarbazina medac 200 mg:

Operando in condizioni asettiche, trasferire 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino e agitare fino a ottenere una soluzione. La soluzione appena preparata, contenente 10 mg/ml di dacarbazina (densità della soluzione: $\rho = 1,007$ g/ml), viene somministrata mediante un'iniezione lenta.

Per la preparazione di Dacarbazina medac 200 mg per l'infusione EV, la soluzione appena preparata viene ulteriormente diluita con 200 – 300 ml di soluzione per infusione di cloruro di sodio allo 0,9 % o glucosio al 5 %. Questa soluzione viene somministrata come infusione a breve termine nell'arco di 15 – 30 minuti.

c) Preparazione di Dacarbazina medac 500 mg:

Operando in condizioni asettiche, trasferire 50 ml di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino e agitare fino a ottenere una soluzione. La soluzione così ottenuta, contenente 10 mg/ml di dacarbazina (densità della soluzione: $\rho = 1,007 \text{ g/ml}$), deve essere ulteriormente diluita con 200– 300 ml di soluzione per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% o glucosio al 5%. Questa soluzione per infusione, contenente 1,4–2,0 mg/ml di dacarbazina, è pronta per la somministrazione EV e deve essere somministrata entro 20– 30minuti.

d) Preparazione di Dacarbazina medac 1000 mg:

Operando in condizioni asettiche, trasferire 50 ml di acqua per preparazioni iniettabili nel flaconcino e agitare fino a ottenere una soluzione. La soluzione così ottenuta, contenente 20 mg/ml di dacarbazina (densità della soluzione: $\rho = 1,015 \text{ g/ml}$), deve essere ulteriormente diluita con 200 – 300 ml di soluzione per infusione di cloruro di sodio allo 0,9 % o glucosio al 5 %. Questa soluzione per infusione, contenente 2,8 – 4,0 mg/ml di dacarbazina, è pronta per la somministrazione EV e deve essere somministrata entro 20 – 30 minuti.

Dacarbazina medac 100 mg (200 mg, 500 mg, 1000 mg) è solo monouso.

Dopo la diluizione, la soluzione per infusione deve essere esaminata visivamente e solo le soluzioni limpide, prive di particolato, devono essere usate. Non utilizzare la soluzione in presenza di particolato.

Eliminare l'eventuale contenuto restante dopo l'uso e le soluzioni che presentano un'alterazione dell'aspetto visivo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Germania

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

AIC n. 033645019 “100 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione”

AIC n. 033645021 “200 mg polvere per soluzione iniettabile o per infusione”

AIC n. 033645033 “500 mg polvere per soluzione per infusione”

AIC n. 033645045 “1000 mg polvere per soluzione per infusione”

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22.02.2013

Data dell'ultimo rinnovo: 24.04.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO