

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DETICENE 100 mg, poudre et solvant pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dacarbazine 100,00 mg
Pour un flacon de 259 mg de poudre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- mélanomes malins,
- en chimiothérapie d'association dans les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, et dans les sarcomes des tissus mous de l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Ce médicament doit être administré en perfusion intraveineuse ou, dans certaines localisations tumorales, en perfusion intra-artérielle.

La posologie varie selon que le produit est utilisé en monothérapie ou en association :

- en monothérapie : les doses utilisées varient de 2,4 à 4,5 mg/kg/j pendant 4 à 5 jours (NB : des doses plus élevées ont également été testées).
- en polychimiothérapie : dans les protocoles standards, la posologie usuelle est de 250 mg/m²/j en perfusion IV pendant 5 jours toutes les 3 à 4 semaines.

Mode d'administration :

En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement.

Modalités de manipulation :

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation, notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 n° 98/188, du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

4.3. Contre-indications

- Femme enceinte ou qui allaite.
- Vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une surveillance hématologique stricte (numération - formule sanguine et plaquettes) permet de contrôler efficacement les éventuelles manifestations d'hématotoxicité.

Des troubles hépato-biliaires (voir rubrique 4.8) peuvent se produire plus tard qu'avec d'autres agents alkylants (environ 21 jours), une surveillance de la fonction hépatiques (transaminases) est recommandée.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

- **Anticoagulants oraux :**

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées

- **Vaccin antiamarile :**

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

- **Phénytoïne** (et, par extrapolation, fosphénytoïne)

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité, ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

- **Vaccins vivants atténués** (sauf antiamarile).

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.

Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations à prendre en compte

- **Immunosuppresseurs :**

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

Interactions liées à la dacarbazine :

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

• **Fotémustine :**

Avec la dacarbazine à doses élevées : risque de toxicité pulmonaire (syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte).

Ne pas utiliser simultanément mais respecter un délai d'une semaine entre la dernière administration de fotémustine et le premier jour de la cure de dacarbazine.

4.6. Grossesse et allaitement

Contre-indiqué.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La dacarbazine peut affecter l'aptitude à conduire un véhicule à utiliser des machines.

Les patients doivent être avertis de ne pas conduire un véhicule sans l'avis d'un professionnel de santé.

4.8. Effets indésirables

Réaction immédiate

- nausées, vomissements : débutant 1 à 3 h après l'injection et pouvant durer jusqu'à 12 h chez près de 90 % des patients ; l'intensité de ces troubles diminue progressivement les jours suivants ;
- syndrome pseudogrippal avec fatigue, myalgies, malaises et fièvre a été rapporté chez près de 2 % des patients ;
- plus rarement : paresthésies faciales, bouffées de chaleur, réactions allergiques ;
- en cas d'extravasation au cours de la perfusion intraveineuse : douleur locale et risque de lésions tissulaires ;
- des réactions de photosensibilisation ont été rapportées dans les jours suivants l'injection. Le malade doit être prévenu des risques de récurrence et de l'intérêt des mesures de photoprotection dans les jours suivants les cures ultérieures.

Réaction retardée :

- insuffisance médullaire : leucopénie, thrombopénie, anémie, pancytopenie ;
- comme avec les autres alkylants, quelques cas de syndrome myélodysplasique et de leucémie aigüe ont été signalés chez des malades recevant un traitement par dacarbazine en association avec d'autres cytotoxiques, en particulier des nitroso-urées ;
- hyperéosinophilie ;
- plus rarement : toxicité rénale pouvant survenir plus tardivement que pour les autres alkylants (environ 21 jours) ;
- une toxicité sur le système nerveux central avec crises comitiales et démence a été rapportée avec des doses élevées de dacarbazine ;
- alopecie modérée ;
- aménorrhée ;
- azoospermie.

Des troubles hépato-biliaires ont été rapportés (voir rubrique 4.4) :

- augmentation du taux de transaminases sériques (fréquences inconnue) ;
- atteinte hépatocellulaire de différents degrés de gravité, y compris insuffisance hépatique aigüe ont été rapportés (fréquence inconnue). Dans certains cas, l'atteinte hépatique a été associée avec une hyperéosinophilie.
- maladie veino-occlusive du foie ou syndrome de Budd-Chiari (fréquence inconnue).

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, on doit s'attendre à ce que les effets indésirables soient majorés. Il faut donc effectuer quotidiennement des numérations, formules sanguines pour guider d'éventuels gestes symptomatiques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTINEOPLASIQUE,

Code ATC : **L01AX04**

(L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs)

Antinéoplasique cytostatique, analogue structural de l' amino-5 imidazole-4 carboxamide. La dacarbazine est inactive par elle-même mais, après N-déméthylation par les microsomes hépatiques, elle donne naissance à un ion méthyldiazonium, le diazométhane, lui-même agent alkylant, et à un métabolite principal inactif appelé AIC (amino-5 imidazole-4 carboxamide).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La décroissance plasmatique est rapide : demi-vie de distribution de 3 minutes et demi-vie d'élimination de 40 minutes.

Le volume de distribution est de 0,6 l/kg.

La clairance totale du produit est de 15,4 ml/kg/min, alors que la clairance rénale est de 7 ml/kg/min (50 % de la dose IV est retrouvée dans les urines).

Les aires sous la courbe sont comparables quel que soit le schéma d'administration.

Le métabolite AIC apparaît dans le plasma dès la fin de l'injection en bolus et atteint un pic en 15 minutes. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 75 minutes avec une clairance rénale d'environ 4 ml/kg/min.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre: acide citrique monohydraté, mannitol.

Solvant: eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Déticène ne doit pas être injecté conjointement à l'hémisuccinate d'hydrocortisone. En solution concentrée, Déticène ne doit pas être associé à l'héparine.

6.3. Durée de conservation

Avant reconstitution: 2 ans

Après reconstitution: voir rubrique 6.4.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant reconstitution: à conserver à température inférieure à +25°C, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution: 24 heures à une température comprise entre +2 et +8°C. Après dilution de la solution reconstituée, la solution à perfuser doit être utilisée extemporanément

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de poudre en verre brun de type I de 24 ml fermé par un bouchon en caoutchouc halogénobutyle + ampoule bouteille de solvant à pointe fine autocassable en verre incolore de type I de 10 ml. Boîte de 1 ou 10 flacons et ampoules.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ce médicament doit être manipulé et préparé avec précaution. L'emploi de gants, de lunette de protection et d'un masque est recommandé.

En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution à perfuser, il convient d'éliminer soigneusement et immédiatement le produit à l'eau et au savon.

En cas de contact avec une muqueuse avec la solution à diluer ou à perfuser, celle-ci doit être lavée immédiatement à grande eau.

Lors de la perfusion, flacon et tubulure doivent être tenus à l'abri de la chaleur et de la lumière. La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (voir rubrique 4.2).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

SANOFI-AVENTIS FRANCE
1-13, boulevard Romain Rolland
75014 PARIS

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 562 011-5: flacon de poudre (verre brun) + ampoule (verre incolore) de 10 ml de solvant ; boîte de 1 flacon et ampoule.
- 562 012-1: flacon de poudre (verre brun) + ampoule (verre incolore) de 10 ml de solvant ; boîte de 10 flacons et ampoules.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Première AMM : 24/10/1975
Dernier renouvellement : 24/10/2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Novembre 2013/V1

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.