

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DACARBAZINE MEDAC 100 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion
DACARBAZINE MEDAC 200 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion
DACARBAZINE MEDAC 500 mg, poudre pour solution pour perfusion
DACARBAZINE MEDAC 1 000 mg, poudre pour solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon à usage unique de DACARBAZINE MEDAC 100 mg contient 100 mg de dacarbazine (sous forme de citrate de dacarbazine formé *in situ*). Après reconstitution, DACARBAZINE MEDAC 100 mg contient 10 mg/mL de dacarbazine.

Chaque flacon à usage unique de DACARBAZINE MEDAC 200 mg contient 200 mg de dacarbazine (sous forme de citrate de dacarbazine formé *in situ*). Après reconstitution, DACARBAZINE MEDAC 200 mg contient 10 mg/mL de dacarbazine.

Chaque flacon à usage unique de DACARBAZINE MEDAC 500 mg contient 500 mg de dacarbazine (sous forme de citrate de dacarbazine formé *in situ*). Après reconstitution et dilution finale, DACARBAZINE MEDAC 500 mg contient 1,4 à 2,0 mg/mL de dacarbazine.

Chaque flacon à usage unique de DACARBAZINE MEDAC 1 000 mg contient 1 000 mg de dacarbazine (sous forme de citrate de dacarbazine formé *in situ*). Après reconstitution et dilution finale, DACARBAZINE MEDAC 1 000 mg contient 2,8 à 4,0 mg/mL de dacarbazine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

DACARBAZINE MEDAC 100 mg (200 mg) : poudre pour solution injectable/pour perfusion
DACARBAZINE MEDAC 500 mg (1 000 mg) : poudre pour solution pour perfusion
DACARBAZINE MEDAC est une poudre blanche ou jaune clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La dacarbazine est indiquée pour le traitement des patients présentant un mélanome malin métastaté.

D'autres indications pour la dacarbazine dans le cadre d'une polychimiothérapie sont :

- la maladie de Hodgkin avancée,
- les sarcomes des tissus mous avancés chez l'adulte (à l'exception du mésothéliome, du sarcome de Kaposi).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dacarbazine ne doit être utilisée que par des médecins expérimentés en oncologie ou en hématologie.

Les schémas de traitement suivants peuvent être utilisés. Pour des informations supplémentaires, se reporter à la littérature scientifique actuelle.

Mélanome malin

La dacarbazine peut être administrée en monothérapie à des doses allant de 200 à 250 mg/m² de surface corporelle/jour par injection intraveineuse pendant 5 jours toutes les 3 semaines.

Alternativement à une injection en bolus par voie intraveineuse, la dacarbazine peut également être administrée en perfusion rapide (en 15 à 30 minutes).

Il est également possible d'administrer 850 mg/m² de surface corporelle le premier jour et ensuite une fois toutes les 3 semaines en perfusion intraveineuse.

Maladie de Hodgkin

La dacarbazine est administrée tous les 15 jours à la dose quotidienne de 375 mg/m² de surface corporelle par voie intraveineuse en association avec la doxorubicine, la bléomycine et la vinblastine (protocole ABVD).

Sarcome des tissus mous chez l'adulte

En cas de sarcome des tissus mous chez l'adulte, la dacarbazine est administrée toutes les 3 semaines en doses quotidiennes de 250 mg/m² de surface corporelle par voie intraveineuse (jour 1 – 5) en association avec de la doxorubicine (protocole ADIC).

Au cours du traitement par la dacarbazine, un contrôle fréquent de l'hémogramme et des fonctions rénale et hépatique est nécessaire. Des réactions gastro-intestinales sévères survenant fréquemment, l'utilisation d'un antiémétique et de mesures de soutien est conseillée.

Étant donné que des troubles gastro-intestinaux et hématologiques sévères peuvent survenir, le rapport bénéfice/risque doit être évalué très attentivement avant chaque cycle de traitement par la dacarbazine.

Durée de traitement

Le médecin traitant doit déterminer la durée de traitement à chaque fois au cas par cas selon le type et le stade de la maladie sous-jacente, le traitement en association administré, la réponse à la dacarbazine et les effets indésirables du médicament. Dans le cas d'une maladie de Hodgkin avancée, il est généralement recommandé d'administrer 6 cycles de polychimiothérapie ABVD. Dans le cas d'un mélanome malin métastasé et d'un sarcome avancé des tissus mous, la durée du traitement dépend de l'efficacité et de la tolérance du patient individuel.

Insuffisance rénale et/ou hépatique

S'il s'agit uniquement d'une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée, une réduction de dose n'est généralement pas nécessaire. Chez les patients atteints d'insuffisances hépatique et rénale combinées, l'élimination de la dacarbazine est prolongée. Toutefois, aucune recommandation validée ne peut encore être faite actuellement concernant une réduction de dose.

Patients âgés

Étant donné que l'expérience chez les patients âgés est limitée, aucune indication spéciale ne peut être fournie concernant l'utilisation chez les patients âgés.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la dacarbazine chez les enfants et adolescents âgés de moins de 15 ans n'ont pas encore été établies. Aucune recommandation spéciale pour l'utilisation de la dacarbazine chez les enfants et adolescents ne peut être donnée jusqu'à ce que plus de données soient disponibles.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

La dacarbazine est sensible à une exposition à la lumière. Toutes les solutions reconstituées doivent être protégées de façon adéquate de la lumière, y compris durant l'administration (set de perfusion opaque).

La prudence est de mise durant l'administration de l'injection afin de prévenir une extravasation dans les tissus, étant donné que cela peut provoquer une douleur locale et endommager les tissus. En cas d'extravasation, l'injection doit être arrêtée immédiatement et le reste de la dose doit être administré dans une autre veine.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Débit d'administration

Les doses allant jusqu'à 200 mg/m² peuvent être administrées en injection intraveineuse lente. Les doses plus élevées (de 200 à 850 mg/m²) doivent être administrées en perfusion intraveineuse de 15 à 30 minutes.

Il est recommandé de contrôler d'abord la perméabilité de la veine avec 5 à 10 mL d'une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %. Ces mêmes solutions doivent être utilisées après la perfusion pour éliminer les éventuels résidus de médicament de la tubulure.

Après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, sans dilution ultérieure avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %, les préparations de dacarbazine de 100 mg et 200 mg sont hypo-osmolaires (environ 100 mOsmol/kg). De ce fait, elles doivent donc être administrées en injection intraveineuse lente, par exemple en 1 minute plutôt qu'en bolus intraveineux rapide en quelques secondes.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- grossesse ou allaitement (voir rubrique 4.6) ;
- leucopénie et/ou thrombopénie ;
- maladies hépatiques ou rénales sévères.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est recommandé de n'administrer la dacarbazine que sous la surveillance d'un médecin spécialisé en oncologie disposant des équipements pour un contrôle régulier des effets cliniques, biochimiques et hématologiques pendant et après le traitement.

Si des symptômes de dysfonctionnement hépatique ou rénal ou des signes de réaction d'hypersensibilité sont constatés, le traitement doit immédiatement être arrêté. Si une maladie veino-occlusive du foie apparaît, la poursuite du traitement par la dacarbazine est contre-indiquée.

Remarque : le médecin traitant doit être informé d'une complication sévère rarement observée due à une nécrose du foie suite à une occlusion des veines intra-hépatiques. De ce fait, un contrôle fréquent de la taille du foie, de la fonction hépatique et de l'hémogramme (surtout des granulocytes éosinophiles) est nécessaire. Dans quelques cas de maladie veino-occlusive suspectée, un traitement à un stade précoce avec des corticostéroïdes à hautes doses (par exemple hydrocortisone 300 mg/jour) avec ou sans agents fibrinolytiques tels que l'héparine ou l'activateur tissulaire du plasminogène a été efficace (voir rubrique 4.8).

Un traitement de longue durée peut entraîner une toxicité médullaire cumulative. La myélosuppression potentielle requiert une surveillance attentive des taux de leucocytes, d'érythrocytes et de plaquettes. En cas de toxicité hématopoïétique, une interruption temporaire ou l'arrêt du traitement peut s'avérer nécessaire.

L'extravasation du médicament au cours d'une administration intraveineuse peut causer des dommages tissulaires et des douleurs sévères.

L'association avec la phénytoïne doit être évitée car la diminution de l'absorption gastro-intestinale de la phénytoïne peut prédisposer le patient aux convulsions (voir rubrique 4.5).

La dacarbazine est un immunosuppresseur modéré. L'administration de vaccins à virus vivant chez des patients immunodéprimés en raison d'un traitement par des agents de chimiothérapie tels que la dacarbazine peut entraîner des infections graves et pouvant être fatales. La vaccination avec des vaccins à virus vivant doit donc être évitée pendant le traitement par la dacarbazine. Il est généralement recommandé d'utiliser les vaccins à virus vivant avec précaution après l'arrêt d'une chimiothérapie et de prendre en compte le statut immunitaire du patient, en fonction également de la maladie et des autres traitements. L'administration de vaccins à virus vivant ne doit être pratiquée 3 mois après la fin du traitement au plus tôt. Des vaccins inactivés peuvent être utilisés s'ils sont disponibles.

La fotémustine et la dacarbazine ne doivent pas être utilisées simultanément (voir rubrique 4.5).

Les médicaments hépatotoxiques et l'alcool doivent être évités au cours de la chimiothérapie.

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel génotoxique de la dacarbazine (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement par DACARBAZINE MEDAC et pendant 6 mois après la fin du traitement.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser des mesures contraceptives efficaces et de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par DACARBAZINE MEDAC et pendant 3 mois après la fin du traitement.

Les patientes qui envisagent une grossesse doivent consulter un spécialiste en conseil génétique après la période d'utilisation de la contraception (voir rubrique 4.6).

Population pédiatrique

L'utilisation de la dacarbazine n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents jusqu'à ce que plus de données soient disponibles.

Pour les précautions concernant la manipulation du médicament, voir la rubrique 6.6.

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

Des interactions myélotoxiques sont possibles en cas de traitement antérieur ou concomitant ayant des effets indésirables sur la moelle osseuse (notamment agents cytostatiques ou radiothérapie).

Aucune étude n'a été effectuée concernant la présence d'un métabolisme phénotypique, mais l'hydroxylation de la molécule mère en métabolites ayant une activité antitumorale a été identifiée. La dacarbazine est métabolisée par le cytochrome P450 (CYP1A1, CYP1A2 et CYP2E1). Cela doit être pris en compte en cas d'administration concomitante d'autres médicaments qui sont métabolisés par les mêmes enzymes hépatiques.

La dacarbazine peut majorer les effets du méthoxypsoralène en raison de la photosensibilisation.

La vaccination avec des vaccins à virus vivant doit être évitée pendant le traitement par la dacarbazine en raison du risque d'infections graves et pouvant être fatales. Il est recommandé d'utiliser les vaccins à virus vivant avec précaution après l'arrêt d'une chimiothérapie et d'administrer les vaccins 3 mois après la dernière dose de chimiothérapie au plus tôt. Il est recommandé d'utiliser un vaccin inactivé s'il existe (voir également rubrique 4.4).

Le risque de thrombose est majoré dans les maladies malignes ; par conséquent, l'administration concomitante d'un traitement anticoagulant est fréquente. Si le patient doit recevoir des anticoagulants oraux, l'INR doit être contrôlé plus fréquemment en raison de la grande variabilité interindividuelle de la coagulation et de l'interaction possible entre les anticoagulants et les médicaments cytostatiques.

L'administration concomitante avec la phénytoïne peut entraîner une diminution de l'absorption gastro-intestinale de la phénytoïne et prédisposer le patient aux convulsions (voir rubrique 4.4).

L'administration concomitante de ciclosporine (et dans certains cas de tacrolimus) doit être envisagée avec prudence car ces agents peuvent entraîner une immunosuppression excessive et une lymphoprolifération.

L'administration concomitante de fotémustine peut provoquer une toxicité pulmonaire aiguë (syndrome de détresse respiratoire de l'adulte), qui peut conduire à une issue fatale. La fotémustine et la dacarbazine ne doivent pas être utilisées simultanément.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il a été démontré que la dacarbazine a des effets mutagènes, tératogènes et cancérigènes chez l'animal. Il doit être présumé qu'il existe un risque accru d'effets tératogènes chez l'être humain. Par conséquent, DACARBAZINE MEDAC est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel génotoxique de la dacarbazine (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement par DACARBAZINE MEDAC et pendant 6 mois après la fin du traitement.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser des mesures contraceptives efficaces et de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par DACARBAZINE MEDAC et pendant 3 mois après la fin du traitement.

Allaitement

DACARBAZINE MEDAC est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

En raison du potentiel génotoxique de la dacarbazine, il est recommandé aux patients de demander conseil sur les options de préservation de la fertilité avant de commencer un traitement par la dacarbazine. Après le traitement par la dacarbazine, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de consulter un spécialiste en conseil génétique.

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

La dacarbazine peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en raison de ses effets indésirables sur le système nerveux central ou des nausées et vomissements.

4.8 Effets indésirables

Fréquence

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des affections gastro-intestinales (anorexie, nausées, vomissements) et des affections hématologiques et du système lymphatique tels qu'anémie, leucopénie et thrombocytopenie. Ces derniers dépendent de la dose et sont retardés, les nadirs n'étant souvent atteints qu'après 3 à 4 semaines.

Infections et infestations	<u>Peu fréquent</u> Infections
----------------------------	-----------------------------------

Affections hématologiques et du système lymphatique	<u>Fréquent</u> Anémie, leucopénie, thrombocytopénie <u>Rare</u> Pancytopénie, agranulocytose
Affections du système immunitaire	<u>Rare</u> Réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	<u>Rare</u> Maux de tête, troubles visuels, confusion, léthargie, convulsions, paresthésie faciale
Affections vasculaires	<u>Rare</u> Bouffées congestives faciales
Affections gastro-intestinales	<u>Fréquent</u> Anorexie, nausées, vomissements <u>Rare</u> Diarrhée
Affections hépatobiliaires	<u>Rare</u> Nécrose hépatique par maladie veino-occlusive (MVO) du foie, syndrome de Budd-Chiari (pouvant être d'issue fatale)
Affections du rein et des voies urinaires	<u>Rare</u> Insuffisance rénale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Peu fréquent</u> Alopécie, hyperpigmentation, photosensibilité <u>Rare</u> Erythème, exanthème maculo-papuleux, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Peu fréquent</u> Syndrome pseudo-grippal <u>Rare</u> Irritation au point d'injection
Investigations	<u>Rare</u> Augmentation des enzymes hépatiques (par exemple phosphatase alcaline, ASAT, ALAT), augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase (LDH), augmentation de la créatininémie, augmentation du taux d'urée sanguine

Description de certains effets indésirables

Les anomalies fréquemment constatées dans l'hémogramme (anémie, leucopénie, thrombocytopénie) sont dose-dépendantes et retardées, les nadirs n'étant souvent atteints qu'après 3 à 4 semaines.

Des symptômes grippaux avec épuisement, frissons, fièvre et myalgies sont parfois constatés pendant, ou souvent, quelques jours seulement après l'administration de dacarbazine. Ces symptômes peuvent survenir à nouveau lors de la perfusion suivante.

Rarement, une nécrose hépatique due à une occlusion des veines intra-hépatiques (maladie veino-occlusive du foie) a été constatée après l'administration de dacarbazine en monothérapie ou en association avec d'autres modalités thérapeutiques. Ce syndrome est généralement survenu au cours du deuxième cycle de traitement. Les symptômes étaient, entre autres, fièvre, éosinophilie, douleurs abdominales, hypertrophie du foie, ictère et état de choc qui s'aggravaient rapidement en quelques heures ou jours. Des cas à l'issue fatale ayant été décrits, des précautions particulières s'imposent (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les irritations autour du lieu d'injection et un certain nombre d'effets indésirables systémiques sont imputés à la formation de produits de photodégradation.

Des paresthésies et des bouffées congestives du visage peuvent apparaître peu après l'injection.

Des réactions cutanées allergiques sous forme d'érythème, d'exanthème maculo-papuleux ou d'urticaire sont rarement constatées.

Une injection paraveineuse accidentelle causera probablement une douleur et une nécrose locales.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté (voir détails ci-dessous).

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

<u>Avenue Galilée 5/03</u> <u>1210 BRUXELLES</u>	<u>Boîte Postale 97</u> <u>1000 BRUXELLES Madou</u>
---	--

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Les complications principales d'un surdosage auxquelles on peut s'attendre sont une myélosuppression sévère et au final une aplasie médullaire, dont l'apparition peut être retardée d'un délai allant jusqu'à deux semaines. Le délai jusqu'au nadir des leucocytes et des thrombocytes peut être de quatre semaines.

Même en cas de suspicion seulement d'un surdosage, une surveillance hématologique étroite de longue durée est essentielle.

Étant donné qu'il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de dacarbazine, des précautions particulières doivent être prises pour éviter un surdosage de ce médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents alkylants, code ATC : L01AX04.

Mécanisme d'action

La dacarbazine est un cytostatique. L'effet antinéoplasique est la conséquence d'une inhibition de la croissance cellulaire qui est indépendante du cycle cellulaire et à une inhibition de la synthèse de l'ADN. On a également démontré un effet alkylant et la dacarbazine peut en outre influencer d'autres mécanismes cytostatiques.

La dacarbazine n'est pas considérée comme ayant un effet antinéoplasique en soi. Elle est toutefois rapidement transformée par N-déméthylation microsomale en 5-amino-imidazole-4-carboxamide et en un cation méthyle, responsable de l'effet alkylant du médicament.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

spc (BE-French) Dacarbazine medac 100, 200, 500, 1000 mg powder for solution for injection/infusion
National version: 08/2023

Après administration intraveineuse, la dacarbazine est rapidement distribuée dans les tissus. La liaison aux protéines plasmatiques s'élève à 5 %. La pharmacocinétique dans le plasma est biphasée : le temps de demi-vie (de distribution) initial n'est que de 20 minutes, tandis que le temps de demi-vie terminal est de 0,5 à 3,5 heure(s).

Biotransformation

La dacarbazine est inactive jusqu'à ce qu'elle soit métabolisée par des enzymes du cytochrome P450 dans le foie en HMMTIC et MTIC N-déméthylés réactifs. Ceci est catalysé par les CYP1A1, CYP1A2 et CYP2E1. Le MTIC est ensuite métabolisé en 5-amino-imidazole-4-carboxamide (AIC).

Elimination

La dacarbazine est essentiellement métabolisée dans le foie tant par hydroxylation que par déméthylation. Environ 20 à 50 % du médicament sont excrétés sous forme inchangée par le rein par sécrétion tubulaire.

5.3 Données de sécurité préclinique

En raison de ses caractéristiques pharmacodynamiques, la dacarbazine présente des effets mutagènes, cancérogènes et tératogènes qui sont perceptibles dans les modèles d'essai expérimentaux.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide citrique (anhydre) et mannitol.

6.2 Incompatibilités

La solution de dacarbazine est chimiquement incompatible avec l'héparine, l'hydrocortisone, la L-cystéine et l'hydrogénocarbonate de sodium.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Durée de conservation de la solution reconstituée de DACARBAZINE MEDAC 100 mg (200 mg, 500 mg, 1 000 mg) :

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent généralement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Durée de conservation de la solution reconstituée puis diluée de DACARBAZINE MEDAC 100 mg (200 mg, 500 mg, 1 000 mg) :

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée puis diluée a été démontrée pendant 2 heures à 25 °C dans des récipients en polyéthylène et pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière dans des récipients en polyéthylène ainsi que dans des flacons en verre. D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée puis diluée doit être utilisée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Les solutions reconstituées doivent également être protégées de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

DACARBAZINE MEDAC 100 mg (200 mg) est fourni sous forme de poudre stérile pour solution injectable/pour perfusion dans des flacons en verre de couleur ambre (type I, Ph. Eur.) à usage unique et fermés avec un bouchon en caoutchouc butyle. Chaque boîte de DACARBAZINE MEDAC 100 mg (200 mg) contient 10 flacons.

DACARBAZINE MEDAC 500 mg (1 000 mg) est fourni sous forme d'une poudre stérile pour solution pour perfusion dans des flacons en verre de couleur ambre (type I, Ph. Eur.) à usage unique et fermés avec un bouchon en caoutchouc butyle. Chaque boîte de DACARBAZINE MEDAC 500 mg (1 000 mg) contient 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Recommandations pour une manipulation sûre :

La dacarbazine est un agent antinéoplasique et doit être manipulée conformément aux procédures standards relatives aux cytostatiques ayant des effets mutagènes, cancérigènes et tératogènes. Avant de débiter, se reporter aux directives locales en matière de cytotoxiques.

Le flacon de dacarbazine ne doit être ouvert que par un personnel formé et, comme avec tous les agents cytotoxiques, des précautions doivent être prises afin de prévenir l'exposition du personnel. D'une manière générale, la manipulation de médicaments cytotoxiques doit être évitée pendant la grossesse. La solution pour administration doit être préparée dans un local prévu à cet effet et au-dessus d'un plateau lavable ou d'un papier absorbant jetable et à dos plastifié.

Des lunettes de protection adéquates, des gants jetables, un masque et une blouse jetable doivent être portés. Les seringues et les sets de perfusion doivent être assemblés soigneusement de façon à éviter toute fuite (l'utilisation de raccords Luer-lock est recommandée).

Après la préparation, nettoyer méticuleusement toute surface exposée et se laver les mains et le visage.

En cas de renversement, les personnes effectuant le nettoyage doivent porter des gants, un masque, des lunettes de protection et une blouse jetable. Eponger la solution renversée avec un matériau absorbant en tapotant la zone pour absorber la solution. Nettoyer ensuite le local et placer tous les matériels contaminés dans un sac ou une poubelle pour déchets cytotoxiques ou dans un conteneur scellé pour incinération.

Préparation pour une administration par voie intraveineuse

Les solutions de dacarbazine doivent être préparées immédiatement avant l'utilisation.

La dacarbazine est sensible à l'exposition à la lumière. Au cours de l'administration, le flacon de perfusion et le set d'administration doivent être protégés de la lumière du jour en utilisant par exemple un set de perfusion en PVC opaque. Les sets de perfusion normaux doivent être enveloppés, par exemple d'une feuille en matériau résistant aux UV.

a) Préparation de DACARBAZINE MEDAC 100 mg :

Transférer en conditions aseptiques 10 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon et agiter jusqu'à obtention d'une solution. Cette solution extemporanée contenant 10 mg/mL de dacarbazine (densité de la solution : $\rho = 1,007 \text{ g/mL}$) est administrée en injection lente.

Pour la préparation de DACARBAZINE MEDAC 100 mg pour perfusion intraveineuse, la solution extemporanée est ensuite diluée avec 200 à 300 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %. Cette solution est administrée en perfusion courte de 15 à 30 minutes.

b) Préparation de DACARBAZINE MEDAC 200 mg :

Transférer en conditions aseptiques 20 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon et agiter jusqu'à obtention d'une solution. Cette solution extemporanée contenant 10 mg/mL de dacarbazine (densité de la solution : $\rho = 1,007 \text{ g/mL}$) est administrée en injection lente.

Pour la préparation de DACARBAZINE MEDAC 200 mg pour perfusion intraveineuse, la solution extemporanée est ensuite diluée avec 200 à 300 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %. Cette solution est administrée en perfusion courte de 15 à 30 minutes.

c) Préparation de DACARBAZINE MEDAC 500 mg :

Transférer en conditions aseptiques 50 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon et agiter jusqu'à obtention d'une solution. La solution obtenue contenant 10 mg/mL de dacarbazine (densité de la solution : $\rho = 1,007 \text{ g/mL}$) doit ensuite être diluée avec 200 à 300 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %. La solution pour perfusion obtenue, contenant 1,4 à 2,0 mg/mL de dacarbazine, est prête pour être administrée par voie intraveineuse et doit être administrée sur une période de 20 à 30 minutes.

d) Préparation de DACARBAZINE MEDAC 1 000 mg :

Transférer en conditions aseptiques 50 mL d'eau pour préparations injectables dans le flacon et agiter jusqu'à obtention d'une solution. La solution obtenue contenant 20 mg/mL de dacarbazine (densité de la solution : $\rho = 1,015 \text{ g/mL}$) doit ensuite être diluée avec 200 à 300 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %. La solution pour perfusion obtenue, contenant 2,8 à 4,0 mg/mL de dacarbazine, est prête pour être administrée par voie intraveineuse et doit être administrée sur une période de 20 à 30 minutes.

DACARBAZINE MEDAC 100 mg (200 mg, 500 mg, 1 000 mg) est à usage unique.

La solution pour perfusion diluée doit être contrôlée visuellement et seules les solutions limpides et exemptes de particules peuvent être utilisées. Ne pas utiliser si la solution contient des particules. Toute solution visiblement altérée doit être éliminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

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

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

DACARBAZINE MEDAC 100 mg : BE193751
DACARBAZINE MEDAC 200 mg : BE193742
DACARBAZINE MEDAC 500 mg : BE193733
DACARBAZINE MEDAC 1 000 mg : BE192701

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

Date de première autorisation : 11.05.1998
Date de renouvellement de l'autorisation : 24.04.2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/DATE D'APPROBATION DU TEXTE

08/2023