

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Dacarbazine pour injection BP

600 mg/fiole

Poudre stérile pour solution

Agent antinéoplasique

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date de révision :
25 janvier 2019

Numéro de contrôle : 221511

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Dacarbazine pour injection BP

600 mg/fiole

Poudre Stérile pour solution

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

AVERTISSEMENT

Dacarbazine pour injection BP est un médicament puissant qui ne doit être utilisé que par des médecins expérimentés dans l'emploi d'agents chimiothérapeutiques anticancéreux (*voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS*). Des numérations globulaires devront être effectuées à intervalles réguliers durant et après le traitement. Une surveillance étroite des FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE DURANT LE TRAITEMENT est donc recommandée (*voir PRÉCAUTIONS*).

ACTION

Dacarbazine pour injection BP est un agent antinéoplasique non spécifique du cycle cellulaire. La dacarbazine est un analogue structural du 5-amino-imidazole-4-carboxamide, un intermédiaire de la biosynthèse des purines. Bien que le mécanisme d'action exact de la dacarbazine ne soit pas connu, celle-ci agit possiblement en tant qu'agent alkylant, vraisemblablement après activation par le métabolisme hépatique. Par contre, d'autres hypothèses ont également été soulevées, incluant l'inhibition de la synthèse de l'ADN par son action en tant qu'analogue de l'antipurine et par son interaction avec les groupes sulfhydryles.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Traitement palliatif du mélanome malin métastatique.

CONTRE-INDICATIONS

Dacarbazine pour injection BP est contre-indiqué chez les patients dont l'hypersensibilité à la dacarbazine est connue et chez les patients ayant antérieurement subi une myélodépression sévère.

MISES EN GARDE

Il est recommandé d'administrer Dacarbazine pour injection BP sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi d'agents chimiothérapeutiques anticancéreux.

Dacarbazine pour injection BP doit être administré à des patients hospitalisés qui peuvent ainsi faire l'objet d'une étroite et fréquente surveillance pendant et après le traitement.

Dacarbazine pour injection BP est toxique pour le système hématopoïétique et peut provoquer une dépression de la moelle osseuse, une anémie, une leucopénie, une thrombocytopénie et des saignements (*voir PRÉCAUTIONS*).

Des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de l'anorexie ainsi qu'un syndrome pseudo-grippal peuvent survenir en cours de traitement.

Une insuffisance hépatique et une insuffisance rénale marquées peuvent survenir. Des cas de nécroses hépatiques ont été signalés (*voir PRÉCAUTIONS*).

Si la dacarbazine est administrée en association avec d'autres agents cytotoxiques, les effets toxiques peuvent être potentialisés.

Une anaphylaxie peut se manifester suivant l'administration de Dacarbazine pour injection BP.

Cancérogenèse

Des études chez les souris et les rats ont montré que la dacarbazine a des propriétés carcinogènes. Une augmentation de la fréquence des tumeurs pulmonaires, des lymphomes, des tumeurs utérines et des hémangiomes spléniques a été observée chez des souris à qui on avait administré 25 ou 50 mg/kg de dacarbazine par voie intrapéritonéale, 3 fois par semaine pendant 6 mois. Chez les rats, on a remarqué une augmentation de la fréquence des tumeurs, dont des tumeurs des glandes mammaires, des lymphosarcomes et des adénocarcinomes, après l'injection d'une dose unique de 250 ou de 400 mg de dacarbazine par voie intrapéritonéale. La portée de ces résultats relativement aux doses et aux schémas posologiques employés en contexte clinique n'est pas connue.

Femmes enceintes

L'innocuité durant la grossesse n'a pas été établie. La dacarbazine s'est révélée mutagène, carcinogène et tératogène lors d'études chez l'animal. Lorsque la dacarbazine est administrée par voie intrapéritonéale à des rats à des doses de 50 mg/kg/jour ou plus (environ 11 fois la dose chez l'humain), on a observé des effets tératogènes, notamment des anomalies du squelette, des yeux, de l'appareil cardiovasculaire et de la paroi abdominale. Des effets tératogènes ont également été remarqués chez des lapins ayant reçu 10 mg/kg par voie intrapéritonéale (approximativement deux fois la dose chez l'humain). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Si on administre la dacarbazine à une femme enceinte ou si une patiente devient enceinte durant le traitement, on doit l'informer des risques auxquels est exposé le fœtus. Il faut recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter de devenir enceintes.

Mesures contraceptives

Les hommes doivent prendre des mesures contraceptives pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces durant le traitement.

Immunisation et vaccins

La dacarbazine est un immunosuppresseur modéré. L'administration de vaccins à virus vivants ou à virus vivants atténués à des patients immunodéprimés par des agents chimiothérapeutiques, y compris la dacarbazine, peut entraîner une infection grave, voire mortelle. Chez les patients sous dacarbazine, les vaccins à virus vivants atténués sont à proscrire ou doivent être administrés au moins 3 mois après l'arrêt de la chimiothérapie. Les vaccins à virus inactivés peuvent cependant leur être administrés. Toutefois, la réponse vaccinale peut être diminuée dans ces cas.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Le médecin doit, pour chaque patient, soupeser les bienfaits thérapeutiques possibles en regard des risques de toxicité.

La dacarbazine peut provoquer une dépression hématopoïétique sévère qui peut causer la mort. Il faut surveiller attentivement les changements hématologiques pendant et après le traitement. L'apparition

d'une toxicité hématopoïétique importante peut justifier l'arrêt temporaire ou l'abandon du traitement par Dacarbazine pour injection BP.

La leucopénie se produit habituellement 14 jours après le début du traitement, mais elle peut survenir dès le 10^e jour et, dans 10 % des cas, elle ne se manifeste qu'au 30^e jour du traitement. La durée de la leucopénie est en moyenne d'une semaine, mais elle peut atteindre 3 semaines. La thrombocytopénie se produit le plus fréquemment 18 jours après le début du traitement, mais dans 43 % des cas, elle est apparue le 12^e jour, et dans 10 % des cas, elle ne s'est manifestée qu'après le 30^e jour. La durée de la thrombocytopénie est en moyenne d'une semaine, mais elle peut atteindre 3 semaines.

Symptômes gastro-intestinaux : L'anorexie, les nausées et les vomissements touchent plus de 90 % des patients après l'administration des doses initiales. Il est recommandé de réduire l'absorption d'aliments et de liquides pendant les 4 à 6 heures qui précèdent le traitement. Selon toute apparence, ces symptômes auraient leur origine dans le système nerveux central. Après les premiers jours du traitement, les symptômes gastro-intestinaux ont tendance à disparaître. Les nausées et les vomissements peuvent persister pendant 1 à 12 heures. Il est possible de les maîtriser complètement, mais de façon non prévisible, par l'administration de phénobarbital et/ou de prochlorpérazine. Il est rare que des vomissements et des nausées rebelles commandent l'arrêt du traitement. La diarrhée est rare, mais quelques cas ont été rapportés. Lorsqu'elle est présente, elle est généralement bénigne.

On a signalé une insuffisance hépatique et une insuffisance rénale importantes. Une hépatotoxicité attribuable à une occlusion vasculaire hépatique a causé la mort dans de rares cas, et est survenue durant la deuxième phase du traitement par la dacarbazine. Dans certains cas, l'hépatotoxicité avait été précédée d'une toxicité hépatique bénigne et transitoire après la première phase du traitement. Une surveillance étroite des fonctions hépatique et rénale est donc recommandée.

Moins de 10 % des patients ont présenté un syndrome pseudo-grippal dont une fièvre atteignant 39 °C, une myalgie et des malaises. La plupart du temps, ces symptômes surviennent de 2 à 7 jours après l'administration de doses uniques élevées et persistent pendant 7 à 21 jours. Au cours de traitements consécutifs, ce syndrome peut réapparaître. Dans ces cas, un traitement d'appoint est recommandé.

Il faut être particulièrement vigilant lorsqu'on administre Dacarbazine pour injection BP par voie i.v. afin d'éviter l'extravasation sous-cutanée ou périvasculaire. L'extravasation peut provoquer des lésions tissulaires, une nécrose et une douleur sévère.

Enfants

Aucune étude adéquate n'a été menée sur l'administration de la dacarbazine aux enfants.

Personnes âgées

Aucune étude adéquate n'a été menée sur l'administration de la dacarbazine aux personnes âgées.

Femmes qui allaitent

On ignore si la dacarbazine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné les risques pour les nourrissons, Dacarbazine pour injection BP ne devrait pas être administré aux femmes qui allaitent.

Insuffisance hépatique ou rénale

Étant donné que la dacarbazine est partiellement métabolisée dans le foie et qu'elle est excrétée principalement dans les urines, une insuffisance hépatique ou rénale nécessitera vraisemblablement un ajustement de la dose.

Interactions médicamenteuses

Lors d'essais, la dacarbazine a été utilisée en association avec divers agents antinéoplasiques. Le risque d'une augmentation de la fréquence ou de la gravité des réactions indésirables doit être pris en considération lorsqu'on administre la dacarbazine conjointement avec d'autres agents.

Une étude au cours de laquelle on a administré successivement de la fotémustine (100 mg/m²) et de la dacarbazine (400 à 1000 mg/m²) s'est soldée par une fréquence de 14 % de toxicité pulmonaire mortelle, sous la forme du syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.

On a remarqué que l'administration de dacarbazine et d'interleukine-2 peut modifier la pharmacocinétique de la dacarbazine. On a signalé une augmentation de la clairance (d'environ 38 %) et du volume de distribution (d'environ 36 %) lorsque des doses de 2 à 4 x 10⁶ U/m² d'interleukine-2 étaient utilisées. Ce phénomène semble lié avec la dose d'interleukine-2, et devrait être pris en considération, plus particulièrement quand des doses élevées d'interleukine-2 sont administrées en association avec la dacarbazine.

On a signalé que la dacarbazine avait diminué la réponse à la lévodopa chez un patient atteint de la maladie de Parkinson. Le mécanisme de cette interaction n'est pas clair, mais comme les taux

plasmatiques de lévodopa étaient demeurés inchangés, il est improbable que l'interaction soit imputable à des changements pharmacocinétiques.

Étant donné que le métabolisme de la dacarbazine met en jeu les enzymes microsomales hépatiques, les médicaments qui provoquent une induction enzymatique, tels que les barbituriques, la rifampicine et la phénytoïne, peuvent théoriquement augmenter le métabolisme de la dacarbazine en aminoimidazole carboxamide (AIC).

La dacarbazine est un inhibiteur de la xanthine-oxydase et peut, théoriquement, potentialiser l'action des médicaments activés par cette enzyme, tels la mercaptopurine, l'azathioprine et l'allopurinol.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus fréquemment observé après l'administration de dacarbazine est la dépression du système hématopoïétique. La dacarbazine peut provoquer une leucopénie et une thrombocytopénie sévères pouvant entraîner la mort. De plus, l'anorexie, les nausées et les vomissements se manifestent chez plus de 90 % des patients après l'administration des doses initiales. Les autres réactions indésirables signalées moins fréquemment sont les suivantes :

Appareil cardiovasculaire : Rougeur du visage, anomalies de l'ECG et hypotension orthostatique. L'hypotension semble reliée aux doses élevées ($> 850 \text{ mg/m}^2$).

SNC/fonction neuromusculaire : Paresthésie faciale, vision trouble, convulsions, céphalées, confusion, malaise, léthargie.

Peau et annexes cutanées : Alopécie, érythème cutané ou urticaire, réaction s'apparentant à une éruption fixe d'origine médicamenteuse. Rarement, photosensibilité, rougeur du visage.

Appareil digestif : Diarrhée.

Foie : Dysfonctionnement hépatique. Rarement, hépatotoxicité causant la mort, syndrome de Budd-Chiari, thrombose des veines hépatiques.

Hypersensibilité : Occasionnellement, réaction anaphylactique.

Divers : Syndrome pseudo-grippal.

Reins : Insuffisance rénale.

Tolérance locale

Le patient peut ressentir une douleur au point d'injection. L'extravasation peut entraîner des lésions tissulaires et une douleur sévère.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Un surdosage accidentel par Dacarbazine pour injection BP devrait intensifier la dépression hématopoïétique et les symptômes gastro-intestinaux. Un traitement d'appoint est recommandé; il faut prêter une attention particulière à l'équilibre hydrique au cours de la phase aiguë. Il faut surveiller étroitement le système hématopoïétique et instaurer un traitement approprié en fonction des observations.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Schéma posologique recommandé : de 2 à 4,5 mg/kg/jour pendant 10 jours. Ce traitement peut être répété à intervalles de 3 semaines. Autre posologie recommandée : de 200 à 250 mg/m² de surface corporelle par jour par voie i.v. pendant cinq jours. Il a été démontré que la dacarbazine peut être aussi efficace à faibles doses qu'à fortes doses.

On obtient souvent de meilleurs résultats lorsqu'on a recours à une association d'agents chimiothérapeutiques anticancéreux plutôt qu'à un seul agent.

La fiole de 600 mg de Dacarbazine pour injection BP est reconstituée avec 59,1 mL d'eau stérile pour injection, USP. La solution ainsi obtenue contient l'équivalent de 10 mg/mL de dacarbazine et a un pH de 3,0 à 4,0. Après la reconstitution, la quantité de solution requise doit être aspirée dans une seringue et administrée **uniquement** par voie i.v. L'injection de Dacarbazine pour injection BP peut être effectuée en une minute environ. **Les fioles sont à usage unique. Jeter toute portion inutilisée.** À la température ambiante, la solution est stable pendant au plus 8 heures.

Si désiré, la solution reconstituée peut être diluée davantage avec 150 à 250 mL de solution injectable de dextrose à 5 %, USP ou de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, et administrée par perfusion i.v. sur une période de 15 à 30 minutes.

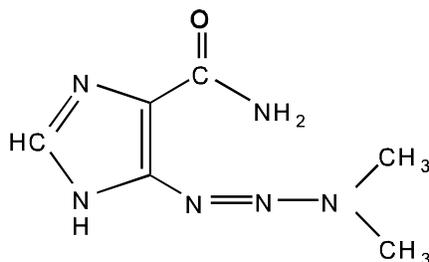
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Dacarbazine

Nom chimique: 5-(3,3-diméthyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide

Formule développée :



Formule moléculaire : C₆H₁₀N₆O

Masse moléculaire : 182,188

Description : Poudre cristalline, incolore à jaune pâle, photosensible.
Légèrement soluble dans l'eau ou l'alcool.

pH : de 3,0 à 4,0 pour une solution de 10 mg/mL.

Point de fusion : de 250°C à 255°C (décomposition explosive).
Autre valeur notée comme PF : 205°C.

Composition:

Préparation stérile parentérale pour reconstitution.

Chaque fiole de 600 mg contient 600 mg de dacarbazine, 168,6 mg de mannitol, 600 mg d'acide citrique, ainsi que de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide citrique pour l'ajustement du pH.

Conservation et stabilité

Conserver Dacarbazine pour injection BP à une température comprise entre 2°C et 8°C. Craint la lumière.

Préparation et reconstitution

Reconstitution :

Fiole de 600 mg : Ajouter 59,1 mL d'eau stérile pour injection, USP

La solution ainsi obtenue contient l'équivalent de 10 mg/mL de dacarbazine et a un pH de 3,0 à 4,0. Après la reconstitution et avant l'emploi, la solution peut être conservée dans la fiole à une température comprise entre 2°C et 8 °C jusqu'à 24 heures ou entre 15°C et 25 °C jusqu'à 8 heures.

Si la solution reconstituée est ensuite diluée avec du dextrose à 5 % injectable, USP ou du chlorure de sodium injectable, USP à des concentrations allant de 0,19 mg/mL à 3,0 mg/mL, la solution résultante peut être conservée entre 2°C et 8 °C jusqu'à 24 heures.

Avertissement : Avant l'administration, il faut examiner les produits médicamenteux pour usage parentéral si la nature de la solution et du contenant le permet afin d'y déceler toute particule ou tout changement de couleur. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, ou en présence de particules, de fuites ou d'un changement de couleur. Jeter tout reste de solution.

Directives de sécurité à l'intention du personnel hospitalier**Manipulation**

1. Les solutions antinéoplasiques doivent être préparées sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique de classe II).
2. Le personnel qui prépare les solutions de Dacarbazine pour injection BP doit porter des gants en PVC, des lunettes de protection et des vêtements protecteurs tels qu'un masque et une blouse jetables.

Le personnel qui prépare et manipule régulièrement des antinéoplasiques doit se soumettre à des analyses de sang tous les six mois

Mise au rebut

1. Porter des gants en PVC, un masque et une blouse jetables afin d'éviter tout contact avec la peau et l'inhalation de particules en suspension dans l'air.
2. Les aiguilles, seringues, fioles, ampoules et autres matières ayant pu être en contact avec Dacarbazine pour injection BP doivent être déposées dans des sacs de plastique qui seront scellés et porteront la mention « Déchets dangereux ». Incinérer à 1000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser si le sceau est très serré.
3. S'il n'est pas possible d'incinérer les déchets, on peut détoxifier la dacarbazine en ajoutant 5,5 parties par poids d'hypochlorite de calcium à chaque partie par poids de dacarbazine dans 13 parties par poids d'eau. Ajouter l'hypochlorite de calcium GRADUELLEMENT, et ce, dans une enceinte de travail adéquatement ventilée, car la réaction libère du chlore gazeux.

Fioles

Préparer une quantité suffisante de solution d'hypochlorite de calcium (p. ex., 43,5 g d'hypochlorite de calcium dans 100 mL d'eau*). À l'aide d'une seringue hypodermique, retirer la quantité de Dacarbazine pour injection BP restée dans la fiole. Ajouter lentement à la solution d'hypochlorite de calcium, de préférence sous une hotte ou dans une enceinte de sécurité biologique de classe II. Ajouter une quantité suffisante d'hypochlorite de calcium dans la fiole pour neutraliser tout reste du médicament. Jeter la solution dans un évier sous l'eau courante. Les fioles ainsi traitées doivent être mises au rebut de façon sécuritaire.

Aiguilles, seringues, équipement jetable et réutilisable

Rincer l'équipement avec une quantité suffisante de solution d'hypochlorite de calcium (43,5 g d'hypochlorite de calcium dans 100 mL d'eau*).

Vider la solution dans un évier sous l'eau courante et jeter l'équipement jetable de façon sécuritaire. Bien laver l'équipement réutilisable à l'eau et au savon.

* Étant donné que l'hypochlorite de calcium est une substance corrosive, il faut porter un équipement de sécurité approprié, tels des lunettes de protection et des gants, lorsqu'on travaille avec ce produit.

Déversement/contamination

Porter des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Mettre le produit renversé dans un contenant approprié (p. ex., le verre brisé, dans une boîte de carton) et déposer celui-ci dans un sac de polyéthylène. Bien éponger la solution à l'aide de compresses de gaze ou de serviettes. Laver la surface contaminée à l'eau. Éponger encore une fois avec des compresses de gaze ou des serviettes que l'on déposera dans le sac de polyéthylène. Sceller le sac, le déposer dans un deuxième sac et y apposer la mention « Déchets dangereux ». Éliminer ces déchets par incinération ou par d'autres méthodes approuvées pour l'élimination des déchets dangereux. Le personnel qui participe à la décontamination doit se laver à l'eau et au savon.

PRÉSENTATION

Dacarbazine pour injection BP est offert en fioles de verre ambrées (à usage unique) de 100 mL contenant 600 mg de dacarbazine.

PHARMACOLOGIE

Au départ, la dacarbazine a fait l'objet d'études cliniques pour évaluer son effet sur la leucémie L1210. Les études n'ont pas révélé de différence marquée entre les schémas thérapeutiques : divers autres schémas thérapeutiques ne se sont pas révélés plus efficaces que le traitement quotidien. La dacarbazine semble agir à toutes les phases du cycle cellulaire. À cet égard, elle est semblable au 1,3-bis(chloroéthyl)-nitrosurée chlormabucil (BCNU) et à la moutarde azotée et dissemblable au méthotrexate (MTX), à la cytarabine (Ara-C), au 5-fluorouracile (5-FU) et à la vincristine (Vcr).

Kline a utilisé un clone de cellule L1210 résistant à la dacarbazine pour démontrer que la sensibilité à la moutarde-TIC, au BCNU, au CCNU, au MTX, à l'Ara-C et au Cytosan était maintenue. Wodinsky a constaté qu'une lignée L1210 résistante à la 6MP maintenait sa sensibilité à la dacarbazine. Kline a montré que la survie de cellules leucémiques de souris (L1210) traitées par une dose optimale de 5-FU et une faible dose de dacarbazine était de plus longue durée que si elles étaient traitées par chacun de ces médicaments seuls ou par l'association d'une faible dose de 5-FU et d'une dose optimale de MTX.

On a montré que la dacarbazine avait un effet favorable sur le mélanome B16, le carcinome du poumon de Lewis et le lymphome spontané chez la souris AKR.

TOXICOLOGIE

La dacarbazine (triazéno [$>N-N=N-$]) est très toxique pour la moelle osseuse. Ses effets toxiques s'exercent d'abord sur les éléments lymphocytes, ensuite sur les éléments thrombocytes et myéloïdes et, finalement, sur les éléments érythroïdes. Tous les systèmes sont exposés à des lésions hémorragiques lorsqu'une thrombopénie, une leucopénie et une anémie sont induites de cette façon. À des doses plus élevées, la dacarbazine est plus toxique en administration intraveineuse qu'en administration par voie orale.

On a constaté, chez le rat, que le composé est carcinogène et tératogène lorsqu'il est ingéré pendant 14 semaines. Aucune observation similaire n'a été signalée chez les autres animaux ou chez l'humain.

Chez la souris, la DL50 est d'environ 250 mg/kg si la dacarbazine est administrée par voie intraveineuse, de 250 à 500 mg/kg si elle est administrée par voie intrapéritonéale et de plus de 1 000 mg/kg si elle est administrée par voie orale. Chez le rat, la DL50 est supérieure à 500 mg/kg si la dacarbazine est administrée par voie intrapéritonéale et supérieure à 1 000 mg/kg si elle est administrée par voie orale.

Chez le chien, l'administration par voie orale de 5 mg/kg/jour pendant 28 jours n'a entraîné aucun effet nocif. À des doses de 20 mg/kg/jour, administrées par voie orale pendant 7 à 15 jours, on a observé une insuffisance hématopoïétique prévisible et les chiens sont devenus moribonds. Le même phénomène a été observé à la dose de 200 mg/kg/jour, administrée pendant 5 à 7 jours, bien que l'intervalle de temps écoulé jusqu'à la mort ait été plus court.

Lorsque le composé a été administré quotidiennement à des chiens par voie intraveineuse pendant 28 jours, on n'a observé aucun changement chez les chiens ayant reçu une dose de 2,5 mg/kg, à l'exception d'une hémorragie et d'une fibrose périveineuses au siège de l'injection. À des doses de 5 mg/kg, on a noté une leucopénie, une thrombopénie et une élévation de la phosphatase alcaline sérique transitoires. Tous ces effets ont disparu lors de l'administration continue du médicament ou après l'arrêt

du traitement. Aux doses de 10 mg/kg et de 20 mg/kg, on a observé les mêmes effets que dans le cas des chiens qui avaient reçu des doses élevées par voie orale.

Les singes ayant reçu des doses de 10 ou de 20 mg/kg/jour par voie orale, pendant 28 jours, n'ont présenté qu'une thrombopénie limite, chez ceux ayant ingéré les doses plus élevées. Un singe ayant reçu une dose de 40 mg/kg/jour pendant 13 jours, suivie d'une dose de 60 mg/kg/jour pendant 4 jours, a été atteint d'un œdème pulmonaire avec déplétion du tissu lymphoïde et une azotémie terminale, avant qu'il soit sacrifié le 21^e jour. Un singe qui a reçu une dose par voie orale de 60 mg/kg/jour pendant 13 jours n'a présenté qu'une leucopénie réversible et une érythropénie minime.

Chez des singes rhésus, des doses intraveineuses de 15 mg/kg/jour et de 30 mg/kg/jour pendant 28 jours n'ont entraîné de changements que lors de l'administration des doses plus élevées. Les changements notés ont été des élévations transitoires de la phosphatase alcaline et une leucopénie, mais les taux sont revenus à la normale après l'arrêt du traitement. Lorsqu'on a administré le médicament à une dose de 60 mg/kg/jour pendant 12 jours, suivie de 20 à 28 doses additionnelles, administrées en continu ou par intermittence, les changements prévisibles reliés à une insuffisance hématopoïétique se sont produits.

Une préparation de dacarbazine servant aux essais cliniques, similaire à Dacarbazine pour injection BP, a été injectée par voie intramusculaire à des lapins, à des concentrations allant de 0,5 à 2,5 mg/mL, sans que des changements tissulaires macroscopiques ou microscopiques aient été observés. Des injections sous-cutanées uniques des mêmes volumes et concentrations à des cobayes ont produit des changements microscopiques au siège de l'injection prenant la forme d'œdème sous-cutané, d'inflammation, de fibrose, de nécrose focale et de myosite, à toutes les concentrations incluant la concentration témoin (eau).

Vingt-quatre rats en sevrage ont été nourris à l'aide d'aliments saupoudrés d'un mélange contenant 0,1 % de la préparation de dacarbazine servant aux essais cliniques, pendant une semaine et, ensuite, à l'aide d'aliments saupoudrés d'un mélange contenant 0,05 % de cette même préparation, pendant 13 semaines de plus. Un groupe témoin de la même taille a été nourri avec le même type d'aliments, mais sans dacarbazine. Tous les animaux ont été sacrifiés à la 18^e semaine et ils ont fait l'objet d'une autopsie macroscopique avec examen microscopique de divers tissus. Les 24 rats nourris avec le mélange

contenant la dacarbazine ont présenté divers néoplasmes. Chez tous les rats traités, on a trouvé des carcinomes mammaires (en moyenne cinq par animal) et des lymphosarcomes thymiques. Des lymphosarcomes dans la rate, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse ont été découverts chez 20, 18 et 12 rats, respectivement. Des épendymomes cérébraux et des carcinomes alvéolaires du poumon ont été décelés chez 9 et 4 rats traités, respectivement.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

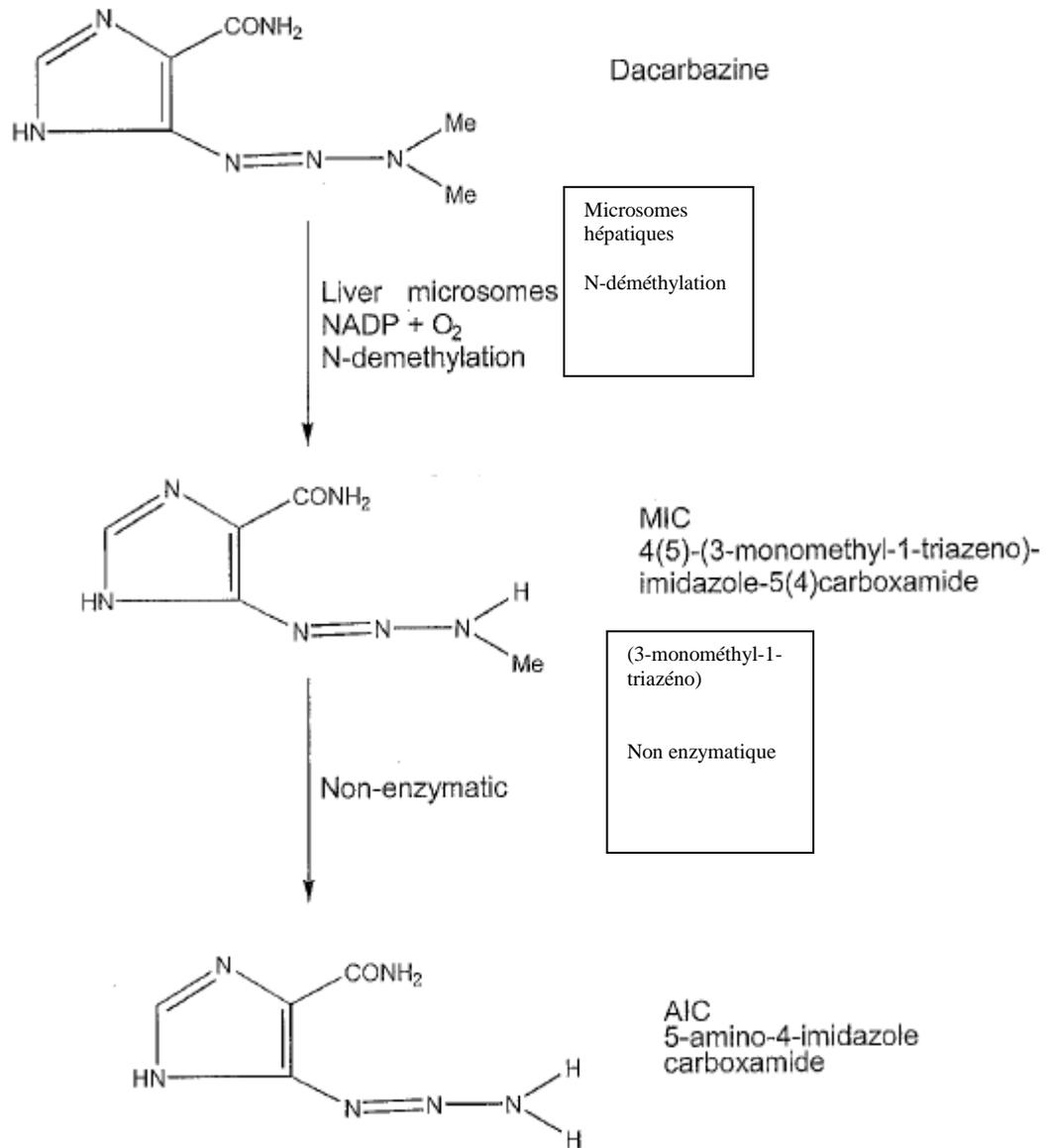
Méthodologie des tests

Loo et Stasswender (1967) ont élaboré une méthode colorimétrique pour mesurer la quantité de dacarbazine qui se retrouve dans le plasma et dans les urines. Cette détermination se fonde sur la transformation de la dacarbazine en un composé disodique lors de l'exposition à une lampe de rayons ultraviolets à ondes courtes. Skibba et ses collaborateurs (1969) ont modifié la méthode de Loo en ajoutant à la préparation de l'acide sulfosalicylique au lieu de TCA (comme dans la méthode originale de Loo). Selon Skibba, sa méthode permettait d'obtenir une fourchette d'écart-types plus restreinte pour l'échantillon étudié. Bien que certaines des données de pharmacocinétique présentées ci-dessous aient été obtenues à l'aide de ces méthodes, des méthodes de test additionnelles, notamment diverses méthodes par CLHP, ont été élaborées depuis^{7,8}.

Pharmacocinétique

À la suite de l'administration par voie orale, la dacarbazine est absorbée, mais on a signalé que, dans le cas de ce type d'administration, sa toxicité et les réponses sont imprévisibles, raison pour laquelle, en clinique, on emploie plutôt la voie intraveineuse. Le volume de distribution est supérieur à la masse hydrique totale, ce qui permet de penser qu'il y a une localisation tissulaire, probablement dans le foie. Une fraction de médicament inférieure à 5 % se lie aux protéines. La dacarbazine est métabolisée en premier lieu dans le foie. La N-déméthylation entraîne la formation de méthyltriazénoimidazole-carboxamide. Par la suite, un métabolisme supplémentaire, qui entraîne la libération de l'ion carbonium, donne naissance à l'aminoimidazole-carboxamide (AIC) (voir la figure 1). Une fraction de 20 à 50 % du médicament est excrétée sous forme inchangée dans les urines; une fraction additionnelle de 12 à 24 % est excrétée sous forme d'AIC. La majorité de l'excrétion urinaire se produit au cours des 6 à 9 premières heures qui suivent l'administration par voie intraveineuse. La clairance rénale indique une sécrétion tubulaire nette du médicament. À des doses plus élevées (> 1 200 mg/m²), on peut assister à une saturation de la clairance rénale. À de telles doses, il est également possible d'atteindre la saturation du métabolisme et de la distribution.

Figure 1



Les paramètres pharmacocinétiques de la dacarbazine après l'administration intraveineuse dans diverses conditions cliniques sont présentés ci-dessous.

Référence	Patients et posologie	Nombre de patients	t ½α	t ½β	Vss	Clairance	
						L/kg/h	L/h/m ²
8	^a 850-1 980 mg/m ² , perfusion de 10-30 min, patients cancéreux (divers)	15	10,2	120		0,58	
13	^a 1000 mg/m ² , perfusion de 24 h, patients atteints de mélanome		48	162	22,6 L/m ²		6,7
7	2,65-6,85 mg/kg, en bolus i.v. ou en perfusion de 0,5 à 6 h, patients cancéreux (divers)	8	2,9	41,4	0,632 L/kg	0,92 ^b	
34	133-270 mg/m ² en bolus i.v., patients cancéreux (divers)	6		38			
40	4,5 mg/kg en bolus i.v., patients cancéreux (divers)	6		75			

- a) Ces doses sont beaucoup plus élevées que celles utilisées actuellement dans la pratique et elles ne sont pas recommandées.
b) Signalée à 15,4 mg/kg/min

Chez un patient présentant une insuffisance rénale et hépatique, la t ½α a été de 55 minutes et la t ½β, de 7,2 heures.

La dacarbazine dans le traitement du mélanome malin

La dacarbazine a fait l'objet d'un essai clinique qui a évalué son effet sur la leucémie L1210 de la souris. Des études cliniques approfondies ont montré que la dacarbazine est un agent chimiothérapeutique efficace en présence d'un mélanome malin. Lorsqu'elle a été administrée par voie intraveineuse, en tant qu'agent unique, à 1 427 patients, 81 patients ont bénéficié d'une rémission complète (RC) et 208 patients, d'une rémission partielle (RP), une réponse totale (RC et RP) ayant été obtenue chez de 20,3 % des patients.

La plus importante étude sur un produit unique a été réalisée par le Central Oncology Group (CDE) chez 682 patients dont 393 étaient atteints d'un mélanome malin. La posologie initiale était de 0,5 mg/kg de poids corporel, et elle a été administrée pendant 10 jours. La dose a ensuite été augmentée graduellement jusqu'à la survenue d'une toxicité hématologique marquée. Les effets toxiques d'une dose quotidienne de

4,5 mg/kg administrée pendant 10 jours ont été considérés comme acceptables et la plupart des patients ont été traités par cette dose.

Vingt et un patients ont obtenu une rémission complète et 88 patients, une rémission partielle, le taux de réponse totale s'étant chiffré à 27,7 %.

L'Acute Leukemia Cooperative Group B (ALB 6981) a évalué les deux posologies suivantes :

1. 300 mg/m² par jour, pendant 6 jours consécutifs.
2. 100 mg/m² toutes les 8 heures, pendant 6 jours consécutifs (pour un total de 18 doses).

Des 18 patients qui ont reçu la dose quotidiennement, 2 ont obtenu une rémission complète et 7, une rémission partielle, le taux de réponse totale a été de 32,1 %. Parmi les 22 patients qui ont reçu la dose toutes les 8 heures, 1 patient a obtenu une rémission complète et 5, une rémission partielle; le taux de réponse totale a été de 27,3 %. Les auteurs ont conclu que la dose administrée toutes les 8 heures n'apportait pas plus de bienfaits que les injections quotidiennes.

L'Eastern Cooperative Oncology Group (EST 0868) a étudié deux posologies :

1. 2 mg/kg par jour, pendant 10 jours.
2. 4,5 mg/kg par jour, pendant 10 jours.

L'étude a été menée chez 57 patients qui ont suivi la posologie 1. Six d'entre eux ont obtenu une rémission complète et 13, une rémission partielle; le taux de réponse totale a été de 33 %. Parmi les 58 patients qui ont suivi la posologie 2, 13 ont obtenu une rémission partielle, alors qu'aucun patient n'a obtenu de rémission complète; le taux de réponse totale à cette posologie a été de 22 %. Par conséquent, la dose plus faible se révèle aussi efficace sinon plus efficace que la dose plus élevée.

L'Eastern Cooperative Oncology Group a réalisé d'autres études avec une dose de 150 mg/m²/jour, administrée pendant 5 jours. L'étude EST 0170 a porté sur 51 patients, dont 3 ont obtenu une rémission complète et 6, une rémission partielle; le taux de réponse totale a été de 17,6 %. L'étude EST 1071 a porté sur 71 patients, dont 5 ont bénéficié d'une rémission complète et 8, d'une rémission partielle, le taux de réponse totale s'étant chiffré à 18,3 %.

Le Southwest Cancer Chemotherapy Study Group (S WG 144) a traité 110 patients avec une dose de 250 mg/m²/jour pendant 5 jours, posologie répétée à des intervalles de 3 semaines.

Cinq patients ont obtenu une rémission complète et 16, une rémission partielle; le taux de réponse totale a été de 19,1 %.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aranha, G.V. and Grage, T.B.: Single drug and combination chemotherapy in the treatment of disseminated malignant melanoma, *Minnesota Medicine* 60:543 (1977).
2. Asbury, R.F., *et al.*: Hepatic veno-occlusive disease due to DTIC. *Cancer* 45:2670-2674 (1980).
3. Banzet, P., *et al.*: Adjuvant chemotherapy in the management of primary malignant melanoma. *Cancer* 41:1240 (1978).
4. Bellet, R.E., *et al.*: Randomized prospective trial of DTIC (NSC-45388) alone versus BCNU (NSC-409962) plus Vincristine (NSC-67574) in the treatment of metastatic malignant melanoma. *Cancer Treat. Rep.* 60:595 (1975).
5. Beretta, G., *et al.*: Combination chemotherapy with DTIC (NSC-45388) in advanced malignant melanoma, soft tissue sarcomas, and Hodgkin's disease. *Cancer Treat. Rep.* 60:205 (1976).
6. Berkelhammer, J., *et al.*: Effect of treatment with Dimethyl Triazeno Imidazole Carboxamide (DTIC, NSC-45388) or 1,3-Bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU, NSC-409962) plus Vincristine NSC-675741 on lymphocyte reactivity of melanoma patients. *Cancer Immunol, Immunother.* 2:119(1977).
7. Breithaupt, H., *et al.*: Pharmacokinetics of dacarbazine (DTIC) and its metabolite 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) following different dose schedules. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 9:103-109 (1982).
8. Buesa, J.M. and Urrechago, E.: Clinical pharmacology of high dose DTIC. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 28:475-479 (1991)
9. Carmo-Pereira, J., *et al.*: Combination cytotoxic chemotherapy for metastatic cutaneous malignant melanoma with DTIC, BCNU, and Vincristine. *Cancer Treat. Rep.* 60:1381 (1976).
10. Carter, S.K.: Dacarbazine. *Int. J. Derm.* 15:59 (1976).

11. Carter, S.K. and Friedman, M. A.: 5-(3,3-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)carboxamide(DTIC,DIC, NSC-45388) a new antitumor agent with activity against malignant melanoma. *Euro. J. Cancer* 8:85 (1972).
12. Carter, S.K. and Krentz, E.T.: DTIC and combination therapy for metastatic melanoma: a COG cooperative study. *Proc. AACR* 16:16 (1975).
13. Chabot, G.C., *et al.*: Alteration of dacarbazine pharmacokinetics after interleukin-2 administration in melanoma patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 27:157-160 (1990).
14. Cohen, S .M., *et al.*: Combination chemotherapy of malignant melanoma with Imidazole Carboxamide, BCNU and Vincristine. *Cancer* 39:41 (1977).
15. Comis, R.L.: DTIC (NSC-45388) in malignant melanoma: a perspective. *Cancer Treat. Rep.* 60:165 (1976).
16. Costanzi, J.J.: DTIC (NSC-45388) studies in the Southwest Oncology Group. *Cancer Treat. Rep.* 60:189 (1976).
17. Costanzi, J.J.: Combination chemotherapy for disseminated malignant melanoma. *Cancer* 35:342 (1975).
18. Czarnetzki, B .M. and Macher, E.; DTIC (dacarbazine)-induced hepatic damage. Possible pathogenesis and prevention. *Arch. Dermatol. Res.* 270:375-376 (1981).
19. Dorr R.T., Von Hoff D.D. *Cancer Chemotherapy Handbook*, 2^e éd., p. 343-349, 1993.
20. Drug Information for the Health Care Professional USP DI 1998, 18^e éd. Volume I, p. 1108-1111, p. 3059-3062.
21. Dufour, F.D., *et al.*: High-dose Methotrexate combined with DTIC for metastatic melanoma. *Proc. AACR & ASCO* 19:360 (1978).
22. Einhorn, L.H. and Furnas, B.: Combination chemotherapy for disseminated malignant melanoma with DTIC, Vincristine, and Methyl-CCNU. *Cancer Treat. Rep.* 61:881 (1977).

23. Furnas, B.E. and Einhorn, L.H.: Chemotherapy of disseminated malignant melanoma with Dimethyltriazeno-imidazole Carboxamide (DTIC) + Methyl-CCNU (MeCCNU) + Vincristine (VCR). *Proc. AACR & ASCO* 18:8 (1977).
24. Gams, R.A. and Carpenter, J.T.: Central nervous system complication after combination treatment with Adriamycin (NSC-123137) and 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (NSC 45388). *Cancer Chemother. Resp.* 58:753 (1974).
25. Gerard, B., *et al.*: Activity and unexpected lung toxicity of the sequential administration of two alkylating agents - dacarbazine and fotemustine - in patients with melanoma. *Eur. J. Cancer* 29A:711-719 (1993).
26. Giampietti, A., *et al.*: Long-term inhibition of immune response by 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (DTIC). *Proc. AACR & ASCO* 19:176 (1978).
27. Greenstone, M/A., *et al.*: Hepatic vascular lesions associated with dacarbazine treatment. *Brit. Med. J.* 282:1744-1745 (1981).
28. Hall, S. W., *et al.*: Clinical pharmacology of dacarbazine (DIC) following intensive *Corynebacterium parvum* (CP) immunotherapy. *Proc. AACR & ASCO* 18:144 (1977).
29. Hill, G.I., *et al.*: DTIC melanoma adjuvant study: final report. *Proc. AACR & ASCO* 19:309 (1978).
30. Hill, H.Z., *et al.*: Comparative effects of DTIC, MECCNU and L-PAM on 3 transplantable mouse melanomas. *Proc. AACR & ASCO* 18:9 (1977).
31. Hill, H.Z. and Hill, G.J.: Effects of 5-(3,3-Dimethyl-1-triazeno)-Imidazole-4-Carboxamide (DTIC, NSC-45388) and L-Phenylalanine Mustard (L-PAM, NSC-8806) alone and in combination on harding-passey (HP) melanoma in CDFI mice. *Proc. AACR & ASCO* 19:46 (1978).
32. IARC: Dacarbazine. IARC. Monogr. Eval. Carcinog. RiskChem. Hum. (SWITZERLAND) 26:203-215(1981).

33. Johnson, R.O., *et al.*: Phase I evaluation of DTIC (NSC-45388) and other studies in malignant melanoma in the Central Oncology Group. *Cancer Treat. Rep.* 60:183 (1976).
34. Koehn, G.G. and Balizet, L.B.: Unusual local cutaneous reaction to dacarbazine. *Arch. Dermatol.* 118:1018-1019 (1982).
35. Kovcin, V., *et al.*: Possible impact of DTIC infusion on blood coagulability in patients with malignant melanoma and Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology.* 3, Suppl. 5:163. (1992)
36. Loo, T.L., *et al.*: Pharmacologic studies of the antitumor agent 5-(dimethyltriazeno)imidazole-4-carboxamide. *Cancer Res.* 28:2448-2453 (1968).
37. Loo, T.L., *et al.*: Mechanism of action and pharmacology studies with DTIC (NSC-45388) *Cancer Treat. Rep.* 60:149(1976).
38. Merello, M., *et al.*: Impaired levodopa response in Parkinson's disease during melanoma therapy. *Clin. Neuropharm.* 15:69-74(1992).
39. Moon, J.H., *et al.*: Comparison of the combination of 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea (BCNU) and Vincristine with two dose schedules of 5-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-4-carboxamide (DTIC) in the treatment of disseminated malignant melanoma. *Cancer* 35:368 (1975).
40. Quinio, P., *et al.*: Fatal hepatotoxicity of DTIC: a new case. *Intensive Care Med.* 23:1099 (1997).
41. Samson, M.K., *et al.*: Phase I-II study of intermittent bolus administration of DTIC and Actinomycin D in metastatic malignant melanoma. *Cancer Treat. Rep.* 62:1223 (1978).
42. Skibba, J.L., *et al.*: Preliminary clinical trial and the physiologic disposition of 4(5)-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-5(4)-carboxamide in man. *Cancer Res.* 29:1944-1951 (1969).
43. Skibba, J.L., *et al.*: Metabolism of 4(5)-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-5(4)-carboxamide to 4(5)-aminoimidazole-5(4)-carboxamide in man. *Biochem. Pharmacol.* 19:2043 (1970).

44. Skibba, J.L., *et al.*: Carcinogenicity and possible mode of action of 4(5)-(3,3-dimethyl-1-triazeno)imidazole-5(4)-carboxamide (NSC-45388). *Proc. AACR* 11:73 (1970).
45. Smith P.J., *et al.*: LETTERS -High incidence of cardiomyopathy in children treated with Adriamycin and DTIC in combination chemotherapy. *Cancer Treat. Rep.* 61:1736 (1977).
46. Solimando, D.A. Updates of amifostine and dacarbazine. *Hospital Pharmacy* 31:1058-1065 (1996).
47. Trissel L.S., *Handbook on Injectable Drugs*, 10^e éd., 1998, p. 356-358.
48. Wood, W. C., *et al.*: Randomized trial of adjuvant therapy for "high risk" primary malignant melanoma. *Surgery* 83(6):677 (1978).

Date de révision : 25 janvier 2019

Pfizer Canada SRI
Kirkland (Québec) H9J 2M5