

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Pr MITOMYCINE POUR INJECTION USP

**5 mg/fiole
20 mg/fiole**

Poudre pour solution

Antinéoplasique

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland, Québec
H9J 2M5

Date de révision:
le 28 aout 2018

N° de contrôle: 218896

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

^{Pr}MITOMYCINE POUR INJECTION USP

5 mg/fiole
20 mg/fiole

Poudre pour solution
Antinéoplasique

ATTENTION : LA MITOMYCINE EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ PAR UN MÉDECIN EXPÉRIMENTÉ EN CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE (*VOIR* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). IL FAUT EFFECTUER UNE NUMÉRATION GLOBULAIRE CHAQUE SEMAINE. INTERROMPRE LE TRAITEMENT OU EN RÉDUIRE LA POSOLOGIE EN PRÉSENCE D'UNE DÉPRESSION MÉDULLAIRE ANORMALE OU DE TOXICITÉ RÉNALE OU PULMONAIRE IMPORTANTE.

MODE D'ACTION

La mitomycine a d'abord été étudiée comme antibiotique au Japon. On a découvert par la suite qu'elle possédait des propriétés antinéoplasiques. Elle inhibe de manière sélective la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN) résultant de l'alkylation. On sait maintenant que le site moléculaire de fixation de l'ADN est le lien N2-guanine situé dans le petit sillon de l'ADN B. À fortes concentrations, la mitomycine supprime aussi l'ARN cellulaire et la synthèse des protéines.

Après administration intraveineuse chez l'humain, la mitomycine disparaît rapidement du plasma selon une courbe d'élimination plasmatique biphasique. Le temps requis pour que la concentration sérique diminue de 50 % après l'injection d'un bolus de 30 mg est de 17 minutes. Les injections intraveineuses de 30 mg, de 20 mg ou de 10 mg produisent des concentrations sériques maximales respectives de 2,4 mcg/mL, de 1,7 mcg/mL et de 0,52 mcg/mL. De façon générale, plus la dose est faible, plus les taux sanguins de mitomycine diminuent rapidement. C'est principalement le métabolisme hépatique qui influe sur la clairance, mais le médicament est également métabolisé dans d'autres tissus.

Environ 10 % de la dose de mitomycine est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Comme les voies métaboliques sont saturées à des doses relativement faibles, le pourcentage excrété dans l'urine augmente avec la dose. Chez l'enfant, l'excrétion de la mitomycine administrée par voie intraveineuse est semblable.

La mitomycine n'est pas absorbée en grande quantité dans la vessie après administration intravésicale. Des échantillons plasmatiques en série provenant de 55 patients traités par instillation intravésicale à des doses de mitomycine de 20 à 40 mg ont été analysés. On n'a décelé la présence de mitomycine (concentrations limites de 10 à 100 ng/mL) dans aucun des échantillons prélevés durant le traitement et 30 minutes après l'administration du médicament, quelle que soit la dose.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La mitomycine est indiquée dans le traitement palliatif de l'adénocarcinome de l'estomac ou du côlon comme adjuvant à la chirurgie, à la radiothérapie ou à la chimiothérapie.

En monothérapie, la mitomycine est indiquée comme traitement topique du carcinome de type transitionnel superficiel (invasion ne dépassant pas le chorion) de la vessie. L'efficacité de la mitomycine a été démontrée chez des patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie intravésicale et chez des patients pour qui une chimiothérapie antérieure par le thiotépa ou par d'autres antinéoplasiques avait échoué.

CONTRE-INDICATIONS

La mitomycine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité.

La mitomycine est contre-indiquée chez les patients souffrant de thrombocytopénie, de leucopénie, de troubles de la coagulation ou d'une tendance accrue à l'hémorragie causée par d'autres facteurs.

L'administration de mitomycine par voie intravésicale est contre-indiquée chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité ou de réaction idiosyncrasique à ce médicament.

MISES EN GARDE

La mitomycine doit être administrée sous la surveillance d'un médecin qualifié ayant de l'expérience dans l'utilisation des agents chimiothérapeutiques anticancéreux. Puisqu'il faut disposer d'installations permettant d'effectuer des épreuves de laboratoire, il est recommandé d'hospitaliser le patient.

La mitomycine ne doit pas être administrée aux patients dont le nombre de leucocytes est inférieur à 4000 par mm^3 , dont le nombre de plaquettes est inférieur à 150 000 par mm^3 , ou qui sont atteints d'une infection potentiellement grave.

La dépression médullaire, en particulier la thrombocytopénie et la leucopénie, est la manifestation toxique la plus grave (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Chez les patients à

mauvais risque déjà atteints, ces affections peuvent contribuer à une infection généralisée et même entraîner la mort.

Pour chaque patient, le médecin doit soupeser soigneusement la possibilité d'obtenir des bienfaits thérapeutiques en regard des risques de toxicité. Des études ont montré que la mitomycine est cancérogène chez l'animal.

Utilisation chez la femme enceinte

L'innocuité de la mitomycine chez la femme enceinte n'a pas été établie. La mitomycine possède des propriétés tératogènes connues chez l'animal; il faut donc soupeser les bienfaits de son utilisation durant la grossesse par rapport aux risques possibles.

PRÉCAUTIONS

La mitomycine devrait être administrée de préférence aux patients hospitalisés, qui peuvent être surveillés attentivement et à des intervalles fréquents tout au long du traitement et après.

Une extrême prudence est de mise lorsque ce médicament est administré à des patients présentant une dysfonction rénale importante.

Étant donné que l'emploi de la mitomycine est associé à une forte incidence de dépression médullaire, en particulier de thrombocytopénie et de leucopénie, les épreuves de laboratoire suivantes doivent être effectuées fréquemment au cours du traitement et pendant au moins sept semaines après la fin du traitement : numération plaquettaire, temps de prothrombine, temps de saignement, numération des globules blancs et formule leucocytaire. Une thrombocytopénie persistante (nombre de thrombocytes inférieur à 150 000 cellules/mm³), un allongement important du temps de prothrombine ou du temps de saignement ainsi qu'un nombre de globules blancs inférieur à 4000 par mm³ indiquent tous que le traitement doit être interrompu.

Les patients doivent être avisés de la toxicité potentielle de ce médicament et en particulier du risque de dépression médullaire. On a signalé une faible incidence de décès par septicémie résultant d'une leucopénie attribuable à ce médicament. Il faut surveiller les signes de toxicité rénale chez les patients qui reçoivent de la mitomycine. La mitomycine ne doit pas être administrée aux patients dont la créatininémie est supérieure à 1,7 mg %.

On a signalé des cas de toxicité pulmonaire associée à la mitomycine. Des cas ont été signalés tant à la suite d'un traitement par un seul agent qu'après une chimiothérapie d'association. Les symptômes habituels sont la dyspnée et une toux non productive. Des signes d'infiltration interstitielle peuvent être présents ou non à la radiographie. Un diagnostic de toxicité pulmonaire associé à la mitomycine peut être établi si les autres étiologies ont été écartées.

Les signes et symptômes de la pneumonie associée à la mitomycine peuvent rétrocéder si un traitement approprié est instauré assez tôt. Il faut dans ce cas interrompre l'emploi de la

mitomycine. Plusieurs auteurs ont rapporté que les corticostéroïdes accélèrent le soulagement des symptômes.

Des cas de difficultés respiratoires aiguës et de bronchospasmes graves ont été signalés suivant l'administration d'alcaloïdes de la pervenche chez des patients qui avaient reçu antérieurement de la mitomycine ou qui en recevaient en concomitance. Ces difficultés respiratoires aiguës se sont manifestées quelques minutes ou quelques heures après l'injection de l'alcaloïde de la pervenche. Le nombre total de doses de chacun des médicaments variait considérablement. L'administration d'un bronchodilatateur, d'un corticostéroïde et/ou d'oxygène a entraîné un soulagement des symptômes.

Quelques cas de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ont été signalés chez des patients qui recevaient de la mitomycine en association avec une autre chimiothérapie et dont la FiO₂ avait été maintenue à plus de 50 % avant une intervention. Il faut donc veiller à n'utiliser que la quantité d'oxygène nécessaire à l'obtention d'une saturation artérielle adéquate, car l'oxygène est lui-même toxique pour les poumons. On doit porter une attention particulière au bilan électrolytique et éviter l'hyperhydratation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Toxicité médullaire

Les effets toxiques les plus graves et les plus fréquents de la mitomycine sont la thrombocytopénie et la leucopénie, qui peuvent survenir à tout moment dans les huit semaines après le début du traitement. Lors d'une étude récente au cours de laquelle la mitomycine était administrée à raison de 20 mg/m² toutes les six à huit semaines, seule ou en association avec du 5-fluorouracile, 74 patients sur 94 ont souffert de leucopénie, dont 10 ont vu leur pronostic vital menacé; et 68 patients sur 94 ont souffert de thrombocytopénie, dont 18 ont aussi vu leur pronostic vital menacé. Lors d'une étude précédente, 605 des 937 patients ont souffert de leucopénie et/ou de thrombocytopénie après avoir reçu des doses de 0,5 mg/kg/jour pendant cinq jours d'abord, puis une fois par mois par la suite, ou des doses de 0,25 mg/kg toutes les deux semaines.

Le retour de la numération à des valeurs normales s'est produit en moins de 10 jours après l'arrêt du traitement. La mitomycine produit une dépression médullaire cumulative.

Toxicité pour les téguments et les muqueuses

Une toxicité touchant les téguments et les muqueuses s'est produite chez 4 % des patients traités par la mitomycine. Des cas de cellulite au point d'injection ont été signalés, dont quelques cas sévères. La stomatite et l'alopecie surviennent fréquemment. Des cas d'éruptions cutanées sont rarement signalés. Toutefois, le problème dermatologique le plus important associé à la mitomycine, qui survient lorsqu'il y a extravasation du médicament durant l'injection, est la nécrose tissulaire, qui entraîne ensuite la formation d'une escarre.

L'extravasation peut produire ou non une sensation de picotement ou de brûlure et peut survenir même si le retour de sang dans la seringue est adéquat. On a signalé des cas d'érythème ou

d'ulcération s'étant produits soit au point d'injection, soit plus loin, quelques semaines ou quelques mois après l'injection de mitomycine, sans même qu'il y ait eu signe d'extravasation durant l'administration. Une greffe cutanée a été nécessaire dans certains cas.

Toxicité pulmonaire

Se reporter à la section sur la toxicité pulmonaire dans la rubrique **PRÉCAUTIONS**.

Toxicité rénale

Quelques patients, peu nombreux, ont présenté une augmentation de l'azote uréique du sang par rapport aux valeurs initiales d'avant le traitement. Il semble qu'il n'y ait aucune corrélation entre la dose totale administrée ou la durée du traitement et la toxicité rénale. Soixante-quinze pour cent des patients chez qui une toxicité rénale a été confirmée présentaient des signes de maladie métastatique. À ce jour, les données ne permettent pas de conclure qu'il existe une relation directe entre l'administration de mitomycine et la toxicité rénale.

Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

On a signalé un syndrome grave, souvent fatal, consistant en une anémie hémolytique microangiopathique, une thrombocytopénie, une insuffisance rénale et une hypertension, chez des patients recevant de la mitomycine. La plupart des patients chez qui ce syndrome s'est produit recevaient un traitement de longue durée (de 6 à 12 mois), comprenant de la mitomycine en association avec du fluorouracile ou de la doxorubicine; certains patients avaient toutefois reçu la mitomycine en association avec d'autres médicaments ou avaient été traités pendant moins de six mois.

Effets indésirables aigus

Des cas de fièvre, d'anémie hémolytique, d'anorexie, de stomatite, d'hypoglycémie, d'inflammation des muqueuses et de diarrhée ont été signalés.

Autres effets indésirables : Céphalées, vue brouillée, confusion, somnolence, syncope, fatigue, faiblesse, œdème, thrombophlébite, hématurie, nausées, vomissements, amaigrissement, ataxie et douleur. Il est difficile d'établir si ces effets indésirables étaient liés à la dose ou s'ils étaient dus à l'atteinte primitive ou au processus métastatique, mais ils ne semblent pas liés à la dose.

Irritation des voies génito-urinaires : Les signes d'irritation des voies génito-urinaires après administration intravésicale ont été la dysurie, la cystite, l'hématurie, la nycturie et l'augmentation de la fréquence de la miction, ainsi que d'autres symptômes d'irritation locale. Environ 25 % des patients traités ont eu des symptômes d'irritation, mais ces symptômes n'étaient pas tous liés de manière non équivoque au médicament et certains d'entre eux ont pu être des manifestations de la maladie.

Dermatite : Une dermatite s'est produite chez environ 10 % des patients. Elle s'est le plus souvent manifestée sous forme d'éruptions palmaires accompagnées de desquamation, apparaissant généralement aux extrémités et plus rarement sur le tronc, et sous forme d'éruptions sur les organes génitaux. Des corticostéroïdes topiques ont été utilisés, mais leurs bienfaits thérapeutiques n'ont pas été établis.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne connaît pas d'antidote spécifique de la mitomycine. Le traitement du surdosage devrait inclure des mesures générales visant à soutenir le patient pendant la période de toxicité.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La mitomycine doit être administrée avec soin afin d'éviter l'extravasation du composé dans les tissus, qui peut produire une cellulite, une ulcération des tissus ou une escarre.

RECONSTITUTION

Pour reconstituer une fiole de 5 mg ou de 20 mg de Mitomycine pour injection USP, il faut ajouter respectivement 10 mL ou 40 mL d'eau stérile pour injection afin d'obtenir une concentration approximative de 0,5 mg/mL.

Administration par voie intraveineuse

Après le retour à la normale des paramètres hématologiques à la suite d'une chimiothérapie antérieure, l'un des deux régimes posologiques suivants peut être employé à intervalles de 6 à 8 semaines. Comme la mitomycine entraîne une dépression médullaire cumulative, le patient doit être réévalué après chaque traitement et, en cas de toxicité médicamenteuse, la dose doit être réduite (voir le guide pour l'ajustement posologique ci-dessous).

Les doses supérieures à 20 mg/m² ne sont pas plus efficaces et sont plus toxiques que les doses plus faibles.

- (1) 20 mg/m² par voie intraveineuse en dose unique administrée au moyen d'un cathéter intraveineux.
- (2) 2 mg/m²/jour par voie intraveineuse pendant 5 jours, puis, après un intervalle de 2 jours sans médicament, encore 2 mg/m²/jour pendant 5 jours, ce qui équivaut à une dose initiale totale de 20 mg/m² administrée sur une période de 10 jours.

Administration par voie intravésicale

Administrer de 20 à 40 mg par voie intravésicale une fois par semaine pendant 8 semaines. On doit avertir les patients de ne pas boire dans les 12 heures précédant le traitement. On insère un cathéter dans la vessie du patient, on vide cette dernière, puis on commence l'instillation de la mitomycine. La solution doit être gardée pendant 2 heures. Si on le désire, le patient peut changer de position aux 15 minutes afin de maximiser la surface de contact.

Le tableau suivant peut servir de guide pour l'ajustement posologique.

Nadir après la dose antérieure		Pourcentage de la dose antérieure à administrer
Leucocytes	Plaquettes	
> 4000	> 100 000	100 %
3000-3999	75 000-99 999	100 %
2000-2999	25 000-74 999	70 %
< 2000	< 25 000	50 %

On ne doit pas administrer de nouvelles doses avant que le nombre de leucocytes soit revenu à 3000 et le nombre de plaquettes, à 75 000.

Si la mitomycine est utilisée en association avec d'autres agents myélo-dépresseurs, il faut ajuster la posologie en conséquence. Le traitement doit être interrompu si la maladie continue de progresser après deux traitements par la mitomycine, car il y a alors peu de chances d'obtenir une réponse.

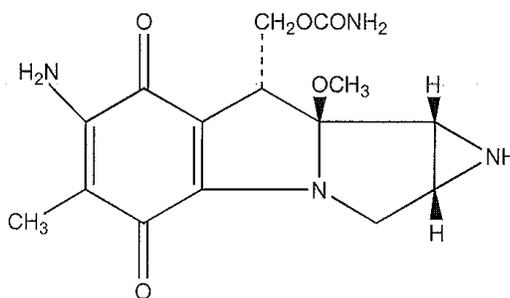
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

DESCRIPTION CHIMIQUE – SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : mitomycine

Nom chimique : 6-amino-1, 1 α , 2, 8, 8 α , 8 β -hexahydro-8-(hydroxyméthyl)-8 α -méthoxy-5-méthylazirino (2',3':3,4) pyrrolo (1,2- α) indole-4,7-dione, carbamate ester

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₅H₁₈N₄O₅

Masse moléculaire : 334,34

Description : La mitomycine est un antibiotique qui a été isolé de *Streptomyces caespitosus* et qui se présente sous forme de cristaux bleu-violet foncé. Elle a un point de fusion ≥ 360 °C et est soluble dans l'eau et les solvants organiques. En solution aqueuse, elle a un pH de 6,0 à 8,0.

Composition : Chaque fiole de 5 mg contient de la mitomycine pour injection USP (5 mg/fiole) et du mannitol USP (10 mg/fiole) sous forme de poudre lyophilisée stérile.

Chaque fiole de 20 mg contient de la mitomycine pour injection USP (20 mg/fiole) et du mannitol USP (40 mg/fiole) sous forme de poudre lyophilisée stérile.

RECONSTITUTION

Solution pour la reconstitution : Eau stérile pour injection

Pour reconstituer une fiole de 5 mg ou de 20 mg de mitomycine pour injection USP, il faut ajouter respectivement 10 mL ou 40 mL d'eau stérile pour injection afin d'obtenir une concentration approximative de 0,5 mg/mL.

STABILITÉ ET CONSERVATION

1. Les fioles de mitomycine doivent être conservées entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.
2. La solution de mitomycine reconstituée à 0,5 mg/mL avec de l'eau stérile pour injection reste stable pendant 72 heures au réfrigérateur (2-8 °C) ou pendant 24 heures à une température ambiante contrôlée (15-25 °C). Garder à l'abri de la lumière.
3. Dilution à une concentration de 20 à 40 microgrammes par mL dans diverses solutions IV, à une température ambiante contrôlée (15-25 °C) :

Solution i.v.	Stabilité
Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection	11 heures
Lactate de sodium injectable	24 heures

4. Le mélange de mitomycine (de 5 à 15 mg) et d'héparine (de 1000 à 10 000 unités) dans 30 mL d'une solution à 0,9 % de chlorure de sodium pour injection reste stable pendant 24 heures à une température ambiante contrôlée (15-25 °C).

MISE EN GARDE

Il faut inspecter visuellement les solutions reconstituées ou diluées avant l'administration, afin de déceler tout changement de couleur ou toute présence de turbidité, d'un précipité, de matières particulières et de fuites. Jeter toute portion inutilisée.

MANIPULATION ET MISE AU REBUT

1. Les solutions de mitomycine doivent être préparées sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique de classe II).
2. Le personnel qui prépare la mitomycine doit porter des gants en polychlorure de vinyle (PVC), des lunettes de sécurité, ainsi qu'une blouse et un masque jetables.
3. Toutes les aiguilles, seringues et fioles et tout autre matériel ayant été en contact avec la mitomycine doivent être mis à part et détruits par incinération à une température de 1000 °C

ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser s'ils sont fermés hermétiquement. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant pour destruction. Il faut prendre les précautions qui s'imposent au moment où l'on emballe le matériel pour le transport.

4. Le personnel affecté régulièrement à la préparation et à la manutention de la mitomycine doit subir des examens hématologiques deux fois l'an.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Mitomycine pour injection USP est offert sous forme de poudre lyophilisée stérile, en fioles à usage unique contenant soit 5 mg de mitomycine et 10 mg de mannitol, soit 20 mg de mitomycine et 40 mg de mannitol. Les fioles ne contiennent pas d'agent de conservation.

Dernière révision: le 28 aout 2018

Pfizer Canada inc.

Kirkland, Québec

H9J 2M5