

MONOGRAPHIE

Pr MITOXANTRONE INJECTABLE USP

Chlorhydrate de mitoxantrone

2 mg/mL de mitoxantrone
(20 mg/10 mL, 25 mg/12,5 mL et 30 mg/15 mL)

Agent antinéoplasique

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

Date de révision :
17 octobre 2018

Numéro de contrôle : 220187

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	17
SURDOSAGE.....	22
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	23
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION :.....	24
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	38

^{Pr}MITOXANTRONE injectable USP

chlorhydrate de mitoxantrone

2 mg/mL de mitoxantrone
(20 mg/10 mL, 25 mg/12,5 mL et 30 mg/15 mL)

Agent antinéoplasique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse	Solution injectable de 2 mg/mL de mitoxantrone (20 mg/10 mL, 25 mg/12,5 mL et 30 mg/15 mL)	Le métabisulfite de sodium est utilisé lors de la fabrication, mais ne se retrouve pas dans le produit fini. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Présentation, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Mitoxantrone injectable USP est indiqué dans le traitement :

- du cancer métastatique du sein
- de la leucémie récurrente chez l'adulte
- du lymphome
- de l'hépatome

Mitoxantrone injectable USP en association avec d'autres médicaments est indiqué dans :

- le **traitement initial** de la leucémie aiguë non lymphocytaire (LANL) chez l'adulte comprenant les leucémies aiguës myélogène, promyélocytaire, monocytaire et érythrocytaire.

Mitoxantrone injectable USP est un agent puissant qui ne doit être utilisé que sous la supervision de professionnels de la santé expérimentés dans l'utilisation des médicaments antinéoplasiques et le traitement du cancer du sein, de la leucémie récurrente chez l'adulte, du lymphome, de l'hépatome et de la leucémie aiguë non lymphocytaire (LANL) chez l'adulte. Une prise en charge appropriée et un traitement adéquat des complications ne sont possibles que lorsque des installations diagnostiques et thérapeutiques permettent d'exercer facilement une surveillance régulière des paramètres cliniques, hématologiques et biochimiques durant et après le traitement.

On doit fréquemment effectuer des numérations globulaires avant, pendant et après le traitement. La surveillance cardiaque est recommandée chez les patients qui ont déjà reçu des anthracyclines ou une radiothérapie médiastinale ou chez ceux qui présentent une maladie cardiaque préexistante.

ADMINISTRATION INTRATHÉCALE CONTRE-INDIQUÉE.

Personnes âgées et enfants : Aucune donnée n'est disponible.

CONTRE-INDICATIONS

- **ADMINISTRATION INTRATHÉCALE CONTRE-INDIQUÉE.** Après l'injection intrathécale, des cas de neuropathie ont été signalés, y compris un dysfonctionnement intestinal et vésical ainsi que la paralysie.
- **Mitoxantrone injectable USP** est contre-indiqué chez les patients :
 - qui présentent une hypersensibilité au chlorhydrate de mitoxantrone ou à l'un ou l'autre de ses composants.
 - qui ont déjà manifesté une hypersensibilité aux anthracyclines.
 - qui ont déjà reçu des doses importantes d'anthracyclines si la fonction cardiaque est altérée avant l'instauration du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
 - qui n'ont pas récupéré à la suite d'une dépression médullaire sévère causée par un traitement antérieur à d'autres agents cytotoxiques ou par la radiothérapie.
 - atteints d'insuffisance hépatique sévère.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Mitoxantrone injectable USP ne doit jamais être administré :

- par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intra-artérielle. L'extravasation en cours d'administration peut entraîner de sévères lésions tissulaires locales.
- par injection intrathécale, celle-ci pouvant entraîner de sévères lésions accompagnées de séquelles permanentes. On a signalé des cas de neuropathie locale ou régionale, parfois irréversibles, après l'injection intra-artérielle (accidentelle) (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- lorsque le taux initial des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1500 cellules/mm³ sauf dans le traitement de la leucémie aiguë non lymphocytaire.
- aux patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.
- L'usage de **Mitoxantrone injectable USP** en concomitance avec d'autres antinéoplasiques et/ou la radiothérapie a été associé à la constitution de la leucémie aiguë myéloblastique et du syndrome myélodysplasique (voir la section **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).
- L'administration du chlorhydrate de mitoxantrone a été associée à la cardiotoxicité; ce risque augmente avec les doses cumulatives.

- Une toxicité myocardique, dont la forme la plus sévère est une insuffisance cardiaque congestive susceptible d'être d'issue fatale, peut survenir soit en cours de traitement par le mitoxantrone ou des mois, voire des années, après la fin du traitement.
- Lorsqu'il est administré à une femme enceinte, le mitoxantrone peut entraîner des effets d'issue fatale pour le fœtus.

Généralités

Le mitoxantrone est un médicament cytotoxique actif qui ne doit être administré que par des cliniciens expérimentés dans l'utilisation d'agents antinéoplasiques qui disposent des installations requises pour la surveillance à intervalles réguliers des paramètres cliniques, hématologiques et biochimiques pendant et après le traitement.

Le mitoxantrone doit être administré lentement par perfusion intraveineuse s'écoulant librement.

Il faut prévenir les patients qui reçoivent un traitement actif que le mitoxantrone peut entraîner une coloration bleu-vert de l'urine durant les 24 heures qui suivent son administration. Deux cas de maladie des sclérotiques bleues réversible ont été signalés.

On recommande que Mitoxantrone injectable USP ne soit pas mélangé à d'autres médicaments au cours de la perfusion. Mitoxantrone injectable USP ne doit pas être mélangé avec l'héparine au cours de la même perfusion en raison du risque de formation d'un précipité (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les données chez l'animal laissent supposer une dépression médullaire additive lors de l'administration concomitante d'autres antinéoplasiques, ce que corroborent les données cliniques disponibles concernant les traitements d'association. Lors d'un traitement d'association, il convient de diminuer de 2 à 4 mg/m² la dose initiale de Mitoxantrone injectable USP recommandée en monothérapie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le mitoxantrone n'a pas été approuvé dans le traitement de la sclérose en plaques. Cependant, les patients présentant la sclérose en plaques, comme maladie intercurrente doivent subir une évaluation quantitative de la FEVG au départ, avant chaque dose et, chaque année après l'arrêt de la mitoxantrone, afin de déceler la survenue tardive de tout effet cardiotoxique. Les patients doivent être surveillés en cas de manifestations de cardiotoxicité avant chaque dose. Habituellement, les patients atteints de sclérose en plaques ne devraient pas recevoir de doses cumulatives supérieures à 100 mg/m². Une maladie cardiovasculaire en évolution ou latente, une radiothérapie antérieure ou concomitante dans la région médiastinale ou péricardique, un traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou anthracènediones ou l'utilisation concomitante d'autres médicaments cardiotoxiques peut accroître le risque de cardiotoxicité. On a signalé des cas de mort subite chez les patients atteints de sclérose en plaques. Le lien causal avec l'administration de mitoxantrone ne peut être écarté.

Le mitoxantrone ne doit habituellement pas être administré aux patients atteints de sclérose en plaques qui ont reçu au cours de leur vie une dose cumulative supérieure à 100 mg/m² ou à ceux

présentant une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) inférieure à 50 % ou une diminution cliniquement significative de la FEVG.

Une altération de la fonction cardiaque est possible chez les patients atteints de sclérose en plaque traités par le mitoxantrone.

Carcinogénèse et mutagenèse : Aucune donnée n'est disponible.

Appareil cardiovasculaire

Des cas de dysfonctionnement cardiaque, comprenant l'insuffisance cardiaque congestive et une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), ont été signalés pendant le traitement par le mitoxantrone ainsi que pendant les mois, voire les années, qui ont suivi l'arrêt du traitement. Le risque de cardiotoxicité augmente lorsque les doses sont cumulatives.

On recommande d'évaluer la FEVG (par échocardiographie ou scintigraphie séquentielle synchronisée [MUGA]) avant l'administration de la dose initiale de mitoxantrone. On recommande également d'effectuer des évaluations subséquentes de la FEVG en présence de signes ou de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive et avant l'administration de chaque dose lorsque le patient a reçu une dose cumulative supérieure à 100 mg/m².

On sait que l'insuffisance cardiaque congestive symptomatique survient chez 2,6 % des patients atteints de cancer recevant une dose cumulative allant jusqu'à 140 mg/m². Lors d'essais comparatifs menés auprès de sujets atteints de cancer, le taux de probabilité cumulatif global d'une diminution modérée ou sévère de la FEVG à cette dose était de 13 %. **Ces épisodes cardiaques peuvent être plus courants chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par des anthracyclines ou des anthracènediones, ayant pris en concomitance d'autres médicaments cardiotoxiques, ayant reçu ou recevant une radiothérapie dans la région médiastinale ou péricardique, ou présentant une maladie cardiovasculaire en évolution ou latente, ce qui peut accroître le risque de cardiotoxicité.** En raison du risque d'effets cardiaques chez les patients ayant reçu antérieurement la daunorubicine ou la doxorubicine, on doit soupeser les risques et les bienfaits de l'administration du mitoxantrone chez ces patients avant d'instaurer le traitement.

On recommande donc de surveiller les signes de cardiotoxicité chez ces patients et de leur poser des questions sur les symptômes d'insuffisance cardiaque avant d'instaurer le traitement. On recommande en outre de surveiller la fonction cardiaque à intervalles réguliers en tenant compte du degré d'exposition de chaque patient à ces facteurs de risque cardiaque. Une faible proportion des rapports de biopsie endomyocardique ont révélé des changements correspondant à une toxicité par les anthracyclines chez des patients traités par le mitoxantrone qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur par des anthracyclines.

Le mitoxantrone peut entraîner une cardiotoxicité à des doses cumulatives moindres en présence ou non de facteurs de risque cardiaque.

L'insuffisance cardiaque congestive aiguë peut survenir à l'occasion lors du traitement de la LANL (leucémie aiguë non lymphocytaire).

Fertilité

Les femmes traitées par Mitoxantrone injectable USP présentent un risque accru d'aménorrhée transitoire ou persistante.

Aucune donnée n'est disponible pour les hommes; cependant, on a observé une atrophie testiculaire tubulaire et une baisse du nombre de spermatozoïdes chez l'animal.

Par conséquent, la préservation de gamètes doit être envisagée avant le début du traitement par le mitoxantrone.

Hématologie

L'administration de mitoxantrone à des doses élevées ($> 14 \text{ mg/m}^2$ pendant 3 jours) entraîne une dépression médullaire prononcée. Puisque toute dose de mitoxantrone peut entraîner une dépression médullaire [voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**], il faut l'utiliser avec prudence chez les patients dont l'état général est affaibli ou présentant déjà une dépression médullaire quelle qu'en soit la cause. **Le mitoxantrone ne doit pas être administré lorsque le taux initial des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1 500 cellules/mm³ sauf dans le traitement de la leucémie aiguë non lymphocytaire.** Il faut avoir à sa disposition du sang et des produits sanguins pour le traitement de soutien des patients pendant la période prévue d'hypoplasie médullaire et de dépression médullaire sévère. Il faut particulièrement s'assurer du plein retour à la normale des paramètres hématologiques avant d'entreprendre le traitement de consolidation (si traitement il y a), et il faut surveiller étroitement les patients pendant cette phase.

La fréquence de la dépression médullaire osseuse, principalement du nombre de leucocytes, est élevée, ce qui nécessite une surveillance hématologique minutieuse. Après l'administration de doses recommandées de mitoxantrone, la leucopénie est habituellement passagère, atteignant son nadir environ 10 jours après le traitement, la récupération se produisant habituellement vers le 21^e jour. Après le traitement, on peut s'attendre à ce que le nombre de leucocytes descende jusqu'à 1500 par mm³, mais il chute rarement à moins de 1000 par mm³ à la posologie recommandée. **Afin de surveiller l'apparition d'une dépression médullaire osseuse, principalement d'une neutropénie, susceptible d'être sévère et d'entraîner une infection, on recommande d'effectuer de fréquentes numérations globulaires du sang périphérique chez tous les patients traités par le mitoxantrone.** Il faut surveiller le nombre d'hématies et de plaquettes puisqu'une réduction de ces éléments peut aussi survenir. La toxicité hématologique peut dicter une diminution de la dose de mitoxantrone ou l'interruption ou le report du traitement.

Il faut informer les patients des signes et des symptômes de la dépression médullaire.

L'usage concomitant d'inhibiteurs de la topoisomérase II, y compris le mitoxantrone, d'autres antinéoplasiques et/ou de la radiothérapie a été associé à la constitution de la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et du syndrome myélodysplasique (SMD).

On a signalé la leucémie myélogène aiguë (LAM) secondaire chez des patients atteints de cancer traités par des anthracyclines. Le mitoxantrone est un anthracènedione, un

médicament apparenté. L'apparition d'une leucémie secondaire réfractaire est plus courante lorsque les anthracyclines sont administrées à des doses croissantes, ou en association avec des antinéoplasiques endommageant l'ADN, ou lorsque les patients ont reçu auparavant de fortes doses de médicaments cytotoxiques. Chez 1774 patients atteints d'un cancer du sein et ayant reçu le mitoxantrone en association avec d'autres agents cytotoxiques et la radiothérapie, le risque cumulatif de leucémie myélogène aiguë reliée au traitement après 5 et 10 ans était évalué à 1,1 % et à 1,6 %, respectivement.

Des rapports émis après la commercialisation du produit font état de cas de leucémie aiguë, dont certains d'issue fatale, à la suite du traitement par le chlorhydrate de mitoxantrone chez des patients atteints de sclérose en plaques.

Atteinte hépatique/biliaire/pancréatique

L'innocuité du mitoxantrone en présence d'insuffisance hépatique n'est pas établie. Le traitement avec le mitoxantrone chez des patients qui présentent des anomalies de la fonction hépatique n'est pas recommandé, car la clairance du mitoxantrone est réduite par l'insuffisance hépatique et aucune épreuve de laboratoire ne peut prédire la clairance du médicament ni les ajustements posologiques nécessaires.

Le mitoxantrone ne doit pas être administré en présence de dysfonctionnement hépatique sévère (voir **CONTRE-INDICATIONS**) ni d'indice fonctionnel médiocre. Si l'indice fonctionnel est favorable, une dose réduite de mitoxantrone peut être administrée sous surveillance attentive. L'insuffisance hépatique diminue la clairance du mitoxantrone. Chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (bilirubine supérieure à 3,4 mg/dL), l'ASC est plus du triple de celle des patients présentant une fonction hépatique normale qui reçoivent la même dose. On recommande une surveillance attentive lors du traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique.

Système immunitaire

Les sulfites peuvent causer des réactions de type allergique, y compris des symptômes anaphylactiques et un bronchospasme chez les personnes prédisposées, surtout celles ayant des antécédents d'asthme ou d'allergie.

L'immunisation effectuée pendant un traitement par le mitoxantrone peut se révéler inefficace. L'immunisation au moyen de vaccins à virus vivants n'est généralement pas recommandée. On a montré que la réponse immunitaire est minime après l'administration d'un vaccin à des patients traités par des agents immunosuppresseurs. La vaccination au moyen de virus vivants peut entraîner des réactions sévères comme la vaccine gangréneuse, la vaccine généralisée ou la mort.

Lors de l'administration d'agents immunosuppresseurs, la réponse immunitaire à l'infection est réduite. On doit administrer le traitement des infections générales en même temps que le traitement par Mitoxantrone injectable USP ou immédiatement avant le début de celui-ci.

Appareil génito-urinaire

L'hyperuricémie peut résulter de la lyse rapide des cellules tumorales par le mitoxantrone. Il convient de surveiller les taux sériques d'acide urique et d'instaurer un traitement hypouricémiant avant le début du traitement antileucémique.

Dépendance/tolérance, Oreille/nez/gorge, Système endocrinien/métabolisme, Appareil gastro-intestinal, Système nerveux, Yeux, Considérations périopératoires, Effets psychiatriques, Reins, Poumons, Sensibilité/résistance, Fonction sexuelle/reproduction, Peau : Aucune donnée n'est disponible.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. On doit prévenir la patiente enceinte ou qui le devient durant le traitement des risques possibles pour le fœtus lorsque ce médicament est administré durant la grossesse. Il faut recommander aux femmes en âge de procréer d'éviter de devenir enceintes. Avant l'administration de chaque dose, **les femmes capables de procréer biologiquement doivent subir un test de grossesse dont le résultat doit être connu avant l'administration du médicament.**

Le mitoxantrone peut avoir des effets néfastes sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. On a observé une fréquence plus élevée de faible poids de naissance et de retard du développement des reins chez les rats de rates traitées par une dose égale ou supérieure à 0,1 mg/kg (0,05 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²). Chez les lapines recevant une dose égale ou supérieure à 0,01 mg/kg (0,01 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²), on a observé une augmentation de la fréquence des naissances prématurées. Le mitoxantrone n'a pas produit d'effets tératogènes chez les lapins.

Femmes qui allaitent

Le mitoxantrone est excrété dans le lait humain et des concentrations importantes (18,0 ng/mL) ont été signalées durant les 28 jours suivant la dernière administration. Comme les nourrissons risquent d'avoir des réactions indésirables graves au mitoxantrone, il faut interrompre l'allaitement au sein avant le début du traitement.

Personnes âgées et enfants : Aucune donnée n'est disponible.

Surveillance et épreuves de laboratoire

*Au cours du traitement et en présence de signes et de symptômes d'infection, on fera un dosage sérié de la numération globulaire complète, y compris du nombre de plaquettes. D'après les résultats obtenus, des ajustements posologiques pourraient s'imposer (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

*Il faut aussi effectuer des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique avant chaque cure. On ne recommande pas l'administration de mitoxantrone lorsque les résultats des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique révèlent des anomalies puisque, dans ce cas, la clairance du mitoxantrone est réduite et qu'aucune épreuve de laboratoire ne peut prédire la clairance du médicament ni les ajustements posologiques.

*Il convient de surveiller les taux sériques d'acide urique et d'instaurer un traitement hypouricémiant avant le début du traitement antileucémique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Réactions graves ou menaçantes pour la vie

La mort soudaine a été signalée chez des patients atteints de sclérose en plaques.

Hématologie

Après l'administration de doses recommandées de mitoxantrone, une leucopénie plus ou moins importante est prévisible. Lorsqu'on administre le médicament tous les 21 jours, il est rare que le nombre de globules blancs diminue à moins de 1000/mm³; la leucopénie est habituellement transitoire, atteignant son nadir 10 jours environ après l'administration, la récupération se produisant habituellement vers le 21^e jour. On a signalé des cas de LAM et de syndrome myélodysplasique secondaires après une chimiothérapie par divers inhibiteurs de l'ADN-topoisomérase II, dont le mitoxantrone. Les caractéristiques de la LAM comprennent une période de latence de moins de 3 ans, une brève phase préleucémique et des altérations cytogéniques non spécifiques incluant des anomalies chromosomiques.

La thrombocytopénie et, plus rarement, l'anémie peuvent survenir. La dépression médullaire peut être plus sévère et prolongée chez des patients ayant été préalablement exposés à une chimiothérapie ou à une radiothérapie importante ou chez des patients affaiblis.

Les effets secondaires observés le plus fréquemment sont les nausées et les vomissements, bien que, dans la majorité des cas, ces symptômes soient bénins (OMS, grade 1) et transitoires. L'alopecie peut se produire, mais elle est le plus souvent légère et réversible après l'arrêt du traitement.

D'autres effets secondaires ont été signalés à l'occasion, notamment : réactions allergiques, anaphylactiques/anaphylactoïdes (y compris, le choc anaphylactique), douleurs abdominales, aménorrhée, anorexie, constipation, diarrhée, dyspnée, pneumonie interstitielle, fatigue, faiblesse, fièvre, changements pondéraux, œdème, saignements gastro-intestinaux, stomatite/inflammation des muqueuses, infection, infection des voies urinaires, infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, hypoplasie médullaire, granulocytopénie, neutropénie, hémorragie ou contusion, saignements, nombre anormal de leucocytes,

hépatotoxicité, néphrotoxicité, coloration bleu-vert des urines et effets secondaires neurologiques non spécifiques comprenant somnolence, confusion, céphalées, anxiété et paresthésie. On a rarement signalé des cas de nécrose tissulaire à la suite d'une extravasation.

Des modifications des résultats des épreuves de laboratoire ont été que rarement observées, par exemple : élévation des concentrations des enzymes hépatiques, élévation du taux de créatinine sérique et de l'azote uréique du sang (on a signalé, à l'occasion, des cas d'insuffisance hépatique sévère chez des patients atteints de leucémie).

Appareil cardiovasculaire

Les effets cardiovasculaires, dont la signification clinique n'a été qu'occasionnelle, comprennent les suivants : diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (déterminée par scintigraphie ECHO ou MUGA), cardiomyopathie, modifications de l'ECG et arythmie aiguë. Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont également été signalés. Dans l'ensemble, ces patients ont bien réagi à l'administration de digoxine ou de diurétiques. La fréquence des épisodes cardiaques augmente chez les patients atteints de leucémie; le rôle direct du mitoxantrone dans ces cas est difficile à évaluer, car la plupart des patients ont reçu antérieurement des anthracyclines et ont souvent présenté des complications dues à l'anémie, à la fièvre, à la septicémie et aux traitements par injection intraveineuse. On a également signalé à l'occasion des cas de bradycardie sinusale, d'infarctus du myocarde et d'hypotension.

Des patients leucémiques ayant reçu une seule cure de 12 mg/m² par voie intraveineuse une fois par jour pendant 5 jours ont présenté les intoxications médicamenteuses suivantes : ictère ou hépatite modéré ou sévère dans 8 % des cas, nausées ou vomissements d'intensité moyenne dans 8 % des cas, stomatite ou inflammation des muqueuses modérée ou sévère dans 9 à 29 % des cas, diarrhée dans 9 à 13 % des cas et alopecie modérée ou sévère dans 11 % des cas.

Les effets dermatologiques comprennent l'extravasation au point de perfusion, pouvant causer érythème, enflure, douleur, brûlure, éruptions cutanées ou coloration bleue de la peau. L'extravasation peut entraîner une nécrose tissulaire nécessitant un débridement et une greffe cutanée. On a également signalé une phlébite au point de perfusion.

Les réactions moins courantes comprennent le syndrome de lyse tumorale (caractérisé par l'hyperuricémie, l'hyperkaliémie, l'hyperphosphatémie et l'hypocalcémie) observé en de rares occasions pendant la chimiothérapie par le mitoxantrone en monothérapie ou en association, la pigmentation des ongles et l'onycholyse ainsi que la coloration bleue réversible des sclérotiques.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux notés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux signalés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

L'expérience acquise au cours des essais cliniques a permis d'établir l'intervalle posologique, l'efficacité et le profil d'innocuité de Mitoxantrone injectable USP.

Une dose unique peut être administrée de façon intermittente toutes les 3 à 4 semaines. La dose initiale recommandée dans le traitement des patients à bon risque est de 14 mg/m².

Les résultats suivants concernant l'efficacité et l'innocuité proviennent de l'analyse de données.

Efficacité

Cancer du sein : Il existe des données sur l'efficacité du médicament provenant de 349 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ou avancé localement. Les résultats reposent sur de nombreux facteurs prédisposants, notamment une chimiothérapie ou une radiothérapie antérieure, l'état de santé des patients, les sites des métastases et la posologie de l'agent utilisé. Lors d'une étude multicentrique européenne portant sur l'administration en monothérapie de l'agent en première intention à une dose initiale de 14 mg/m², le taux global de réponse a été de 39 %, ce qui se compare favorablement au traitement par une dose de 60 à 75 mg/m² de doxorubicine administrée à des patients dont la maladie était à un stade similaire. Dans une étude visant à comparer directement le médicament à la doxorubicine en traitement de deuxième intention du cancer du sein chez des patientes qui avaient connu un échec thérapeutique lors de l'administration d'un traitement standard de première intention, le taux de réponse a été de 27 % pour le mitoxantrone et de 23 % pour la doxorubicine. La durée moyenne de la réponse observée après l'administration du mitoxantrone a été plus importante que celle signalée après l'administration de la doxorubicine. Des réponses ont été observées à tous les principaux sites métastatiques, y compris les ganglions lymphatiques, les poumons, les os, la peau et les viscères, chez des patientes ayant reçu ou non une hormonothérapie antérieure. Les données disponibles semblent indiquer que l'efficacité du mitoxantrone est comparable à celle de la doxorubicine dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé. La dépression médullaire au cours du traitement administré tous les 21 jours est comparable à celle observée lors de l'administration de la doxorubicine. L'administration répétée du mitoxantrone en monothérapie, dans certains cas durant plus de 12 cycles a été associée à une excellente tolérance et à une réponse favorable. La résistance croisée est incomplète entre le mitoxantrone et la doxorubicine puisque des réponses ont été observées chez des patients ayant connu un échec thérapeutique sous doxorubicine ou une rechute après une réaction favorable à ce médicament. Un programme continu d'essais cliniques d'envergure portant sur le traitement d'association a également démontré dès le début des résultats favorables tant sur le plan de l'efficacité que de l'innocuité. Dans sept études, plus de 100 cycles de traitement d'association ont été administrés à 77 patients.

Indications supplémentaires

Au total, 966 patients ont été traités avec le mitoxantrone pour trois autres types de cancer dont 259 étaient atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH), 546, d'une leucémie et 161, d'un hépatome. Le tableau suivant indique la répartition de ces 966 patients.

Répartition des patients

Indication	Études parrainées par Lederle (N ^{bre} de patients traités)	Études indépendantes mentionnées dans la documentation (N ^{bre} de patients traités)
LHN	186	73
Leucémie (y compris les cas pédiatriques)	282	264
Hépatome	75	86
Total	543	423

Lymphome non hodgkinien : Trois études importantes ont évalué l'administration par voie intraveineuse, toutes les 3 semaines, d'une dose de 14 mg/m² de mitoxantrone en monothérapie, à 148 patients souffrant d'un lymphome non hodgkinien avancé récurrent ou rebelle. Parmi les 127 patients dont on a pu évaluer la réponse au cours de deux essais, 10 ont présenté une réponse complète (RC) et 42, une réponse partielle (RP), soit un taux global de réponse thérapeutique de 41 %. La durée moyenne de la réponse au cours de l'étude multicentrique (122 patients évaluable) a été de 195 jours. La réponse a duré plus de un an chez bon nombre de patients. On a observé une réponse pour tous les sous-types histologiques de lymphome non hodgkinien. La réponse observée après l'administration du mitoxantrone était indépendante de toute chimiothérapie et tout traitement antérieurs à la doxorubicine. Ces données révèlent qu'il n'y a pas de résistance croisée complète entre le mitoxantrone et d'autres médicaments, y compris les anthracyclines.

Le mitoxantrone a été évalué en association avec d'autres agents dans le traitement du lymphome non hodgkinien. Au total, 28 patients ont reçu divers schémas posologiques. Au cours d'un essai comparatif sur le traitement de première intention, on a comparé l'administration d'une dose intermédiaire de méthotrexate et de leucovorine (comme antidote électif) en association avec la bléomycine, la doxorubicine, la cyclophosphamide, la vincristine et le dexaméthasone (m-BACOD) à celle de la même association, mais cette fois-ci avec 10 mg/m² de mitoxantrone à la place de la doxorubicine (m-BNCOD). On a observé 4 réponses partielles (RP) chez 6 patients évaluable avec m-BNCOD et 3 RP chez 6 patients avec m-BACOD. L'association du mitoxantrone, administré à une dose de 10 mg/m² par jour pendant 3 jours, de la vincristine et de la dexaméthasone (NOD) a entraîné 3 RP chez 5 patients évaluable. Un autre essai comparatif sur le traitement de première intention vient tout juste de commencer. Il vise à comparer l'association cyclophosphamide, vincristine, prednisone et doxorubicine (CHOP) à la même association où une dose de 10 mg/m² de mitoxantrone remplace la doxorubicine (CNOP).

L'administration de 5 mg/m² par jour de mitoxantrone durant 3 jours, aux 3 semaines, a entraîné 1 RC et 2 RP chez 8 patients évaluable atteints d'un lymphome non hodgkinien; 10 patients participaient à l'essai. Plusieurs autres études tirées de la littérature, mais non parrainées par Lederle, confirment l'action du mitoxantrone dans le traitement du lymphome non hodgkinien.

Leucémie : Quatre études importantes, parrainées par Lederle, ont évalué l'effet du mitoxantrone en monothérapie chez 181 adultes atteints de leucémie aiguë non lymphocytaire (LANL) rebelle ou récurrente ou de leucémie myéloïde (LMC) en phase blastique. Le mitoxantrone a été administré par voie intraveineuse à des doses quotidiennes variant de 8 à 12 mg/m², pendant 5 jours, toutes les 3 semaines. Un effet lié à la dose a été manifeste. L'effet

optimal a été observé à la dose de 12 mg/m² par jour, pendant 5 jours. À cette dose, 19 RC ont été observées chez 49 adultes évaluables atteints de LANL récurrente, ce qui représente un taux global de réponse de 39 %. La durée médiane de la réponse complète dans l'étude la plus vaste (121 patients) portant sur la monothérapie a été de 98 jours. Plusieurs patients ont été en rémission pendant plus de un an.

Quatre études regroupant 63 patients ont évalué le mitoxantrone administré en association avec d'autres agents dans le traitement de la leucémie. Le plus haut taux de réponse complète, soit 49 % (11 RC chez 23 patients évaluables atteints de LANL), a été observé lorsque le mitoxantrone était administré à une dose de 10 à 12 mg/m² par jour, pendant 3 jours, en association avec une dose de 100 mg/m² par jour, pendant 7 jours, de cytosine arabine. Lorsque le mitoxantrone a été administré à une dose de 10 mg/m² par jour, pendant 5 jours, en association avec la même posologie de cytosine arabine, on a observé 2 cas de RC chez 8 patients évaluables. L'administration à des patients atteints de leucémie lymphocytaire aiguë de 10 mg/m² par jour de mitoxantrone, pendant 3 jours, en association avec la vincristine et la prednisone, a entraîné 10 réponses chez 16 patients évaluables, soit un taux de réponse de 62,5 %.

On a également observé l'effet du médicament dans le traitement de la LMC en phase blastique. Comme il n'existe aucun traitement standard pour cette maladie, caractérisée par une moelle osseuse jamais véritablement normale, les RC et RP ont été considérées comme des preuves d'efficacité. La dose optimale de mitoxantrone de 12 mg/m² par jour, pendant 5 jours, a entraîné 6 réponses chez 17 patients évaluables.

L'expérience chez les enfants atteints de leucémie est limitée. Vingt-quatre patients ont reçu des doses de 6 à 8 mg/m² par jour de mitoxantrone, pendant 5 jours. On a signalé 3 réponses chez les 24 enfants évaluables.

Quatorze adultes atteints de leucémie ont reçu de 20 à 37 mg/m² de mitoxantrone, une fois toutes les 2 semaines. Aucune réponse n'a été observée avec ce schéma posologique.

Plusieurs autres études issues de la littérature confirment l'effet du mitoxantrone dans le traitement de la LANL et de la LMC en phase blastique.

Hépatome : Lederle a parrainé 3 essais cliniques sur l'administration du mitoxantrone dans le traitement de l'hépatome. Dans 2 des études, une dose de 12 mg/m² de mitoxantrone a été administrée par voie intraveineuse toutes les 3 semaines à 65 patients. Dans l'autre étude, il a été administré à 10 patients, par perfusion continue dans l'artère hépatique, à une dose de 6 à 10 mg/m² par jour pendant trois jours consécutifs, toutes les 3 semaines. Puisque les patients atteints d'hépatome ont une courte espérance de vie, la stabilisation de la maladie a été incluse avec les réponses complètes ou partielles dans l'évaluation de l'efficacité du médicament. Dans le cadre de ces 3 études, le taux global de réponse a été de 46,7 % (11 RC et RP + 10 stabilisations de la maladie chez 45 patients évaluables). D'autres études, non parrainées par Lederle, ont confirmé l'effet de ce médicament. La durée des réponses a été de 3 à 52 semaines.

Innocuité

Tableau 1 – L’innocuité du mitoxantrone comparativement aux anthracyclines chez 989 patients

	Mitoxantrone (%)	Anthracyclines (doxorubicine) (%)
Effets secondaires aigus courants :		
Nausées et/ou vomissements	3,5 %, cas sévères ou très sévères	De 10 à 15 %
Stomatite/inflammation des muqueuses	0,3 %, cas sévères ou très sévères	Non disponible
Alopécie	0,9 %, cas sévères ou très sévères 15 % dans l’ensemble	85 %, cas sévères ou très sévères 100 % dans l’ensemble

Les données sur le profil d’innocuité global du mitoxantrone (issues de 989 patients) ont démontré les avantages du mitoxantrone par rapport aux anthracyclines, tant en ce qui a trait à la qualité de la vie qu’à la sécurité à long terme des patients. La majorité des effets secondaires du mitoxantrone sont bénins. Au cours des études cliniques, on a rarement dû arrêter le traitement par le mitoxantrone pour des raisons de toxicité. Un certain nombre de patients n’ont signalé aucun effet secondaire. En outre, le risque relativement faible d’effets secondaires graves a permis de traiter les patients en consultation externe. Les effets secondaires aigus les plus courants ont été les nausées et/ou les vomissements (seulement 3,5 % de cas sévères ou très sévères avec le mitoxantrone, comparativement à 10 à 15 % avec la doxorubicine), la stomatite/inflammation des muqueuses (seulement 0,3 % de cas sévères ou très sévères avec le mitoxantrone) et l’alopécie (seulement 0,9 % de cas sévères ou très sévères et 15 % dans l’ensemble avec le mitoxantrone, comparativement à 85 % de cas sévères ou très sévères et 100 % dans l’ensemble chez les patients recevant la doxorubicine). Des réactions locales graves ont été rarement signalées après l’extravasation du mitoxantrone au point de perfusion.

Quant à la dépression médullaire, la dose initiale de mitoxantrone de 14 mg/m², toutes les 3 semaines, a été bien tolérée chez les patients à bon risque. Les cas sévères de dépression médullaire ont été rares. Le nadir médian des leucocytes, lors d’une étude européenne portant sur l’administration du médicament en deuxième intention, était de 2,5 x 10³; dans une étude européenne portant sur l’administration en première intention, seulement 4,8 % (2/42) des patients ont connu un nadir inférieur à 1 000. Le nadir se produit habituellement vers le 10^e ou le 11^e jour et les valeurs reviennent à la normale dans les 21 jours, à temps pour l’administration du traitement ultérieur. Après de multiples cures par le mitoxantrone, le nadir des leucocytes et des plaquettes ne descend pas au-delà des valeurs observées au cours des premiers cycles, indiquant que le mitoxantrone n’exerce pas d’effets cumulatifs, ni permanents sur les réserves de moelle osseuse.

Le mitoxantrone possède un profil d’innocuité exceptionnel et il a été bien toléré par les patients atteints de lymphome non hodgkinien, de leucémie, d’hépatome ou de cancer du sein. Toutefois, en raison de la physiopathologie de la leucémie et des doses plus élevées de mitoxantrone administrées, le profil d’innocuité dans ce cas a différé de celui associé au traitement de la LNH et de l’hépatome (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Les effets les plus sévères et les plus menaçants pour la vie du patient, soit l’hémorragie et l’infection, sont des complications morbides connues de la leucémie aiguë. Bon nombre des épisodes de dysfonctionnement

hépatique étaient probablement reliés à l'augmentation du taux de bilirubine et à une exposition accrue aux virus de l'hépatite, en raison des nombreuses transfusions sanguines requises pour le traitement de cette maladie.

Cardiotoxicité : Lors d'essais expérimentaux portant sur l'administration de doses uniques intermittentes, les patients ayant reçu une dose cumulative allant jusqu'à 140 mg/m² présentaient un taux de probabilité cumulatif de 2,6 % d'insuffisance cardiaque congestive. Le taux de probabilité cumulatif total d'une diminution modérée à grave de la FEVG à cette dose a été de 13 % lors d'essais comparatifs. À titre de comparaison, la doxorubicine a été associée à une cardiomyopathie chronique et à une insuffisance cardiaque congestive irréversible chez 11 % des patients ayant reçu 9 cures ou plus de ce médicament selon le schéma thérapeutique habituel (60 mg/m², toutes les 3 semaines).

Insuffisance hépatique : L'insuffisance hépatique diminue la clairance du mitoxantrone. Chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique sévère (bilirubine supérieure à 3,4 mg/dL), l'ASC est plus du triple de celle des patients présentant une fonction hépatique normale et recevant la même dose. La prudence s'impose lors du traitement de patients atteints d'insuffisance hépatique; un ajustement posologique pourrait être de mise. Le mitoxantrone ne doit pas être administré en présence de dysfonctionnement hépatique sévère (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Résultats anormaux de l'hématologie et de la chimie clinique

Voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

La mort soudaine a été signalée chez des patients atteints de sclérose en plaques. Le lien causal avec l'administration du mitoxantrone est inconnu.

Effets indésirables signalés après la commercialisation

L'administration en association ou en monothérapie du mitoxantrone a été liée à la constitution de la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et du syndrome myélodysplasique (SMD) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hématologie**)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Peu de données sont disponibles sur les interactions du mitoxantrone avec d'autres médicaments, les aliments, les produits à base d'herbes médicinales, les épreuves de laboratoire et le mode de vie.

Interactions médicament-médicament

Il ne faut pas mélanger le mitoxantrone et l'héparine dans la même solution de perfusion puisqu'un précipité pourrait se former. Puisqu'on ne dispose d'aucune donnée précise sur la

compatibilité, on recommande de ne pas mélanger le mitoxantrone et d'autres médicaments dans la même solution de perfusion.

L'insuffisance cardiaque congestive (ICC) peut devenir plus fréquente chez les patients qui ont déjà été traités au moyen d'anthracyclines ou d'anthracènediones, qui ont concomitamment utilisé d'autres médicaments cardiotoxiques, qui ont déjà reçu ou qui reçoivent de la radiothérapie à la région médiastinale/péricardique ou qui souffrent d'une maladie cardiaque évolutive ou silencieuse, évoquant un risque de cardiotoxicité peut-être plus grand chez ces patients.

Compte tenu du risque d'effets cardiaques possibles chez les patients qui ont déjà été traités par daunorubicine ou doxorubicine, le rapport bénéfices : risques du traitement par mitoxantrone chez ces patients doit être évalué avant le début du traitement.

Lorsqu'ils sont utilisés concomitamment avec d'autres antinéoplasiques et/ou de la radiothérapie, les inhibiteurs de la topoisomérase II, dont la mitoxantrone, ont été associés à l'installation d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) et d'un syndrome myélodysplasique (SMD). (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES : Hématologie.**)

Interactions médicament-aliment, Interactions médicament-produit à base d'herbes médicinales, Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire et Effets du médicament sur le mode de vie : Aucune donnée n'est disponible.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Mitoxantrone injectable est un agent puissant qui ne doit être utilisé que sous la supervision de professionnels de la santé expérimentés dans l'utilisation des médicaments antinéoplasiques et le traitement du cancer du sein, de la leucémie récurrente chez l'adulte, du lymphome, de l'hépatome et de la leucémie aiguë non lymphocytaire (LANL) chez l'adulte. Une prise en charge appropriée et un traitement adéquat des complications ne sont possibles que lorsque des installations diagnostiques et thérapeutiques permettent d'exercer facilement une surveillance régulière des paramètres cliniques, hématologiques et biochimiques durant et après le traitement.

On doit fréquemment effectuer des numérations globulaires avant, pendant et après le traitement. La surveillance cardiaque est recommandée chez les patients qui ont déjà reçu des anthracyclines ou une radiothérapie médiastinale ou chez ceux qui présentent une maladie cardiaque préexistante.

Considérations posologiques

Cancer du sein, lymphome, hépatome

La posologie initiale recommandée du mitoxantrone en monothérapie est de 14 mg/m² de surface corporelle en une seule injection intraveineuse, qui peut être répétée tous les 21 jours. Une dose initiale plus faible (12 mg/m² ou moins) est recommandée chez les patients présentant des

réserves insuffisantes de moelle à cause d'un traitement antérieur ou d'un mauvais état de santé général.

La modification de la posologie et le moment opportun du traitement suivant doivent être déterminés par évaluation clinique selon l'importance et la durée de la dépression médullaire. Après 21 jours, si les numérations leucocytaire et plaquettaire sont adéquates, les doses administrées antérieurement peuvent généralement être répétées. Le tableau suivant fournit un guide posologique en fonction de la dépression médullaire.

Guide posologique fondé sur la dépression médullaire

Nadir des leucocytes et des plaquettes	Durée de la récupération	Posologie subséquente
Nadir leucocytaire > 1500 et nadir plaquettaire > 50 000	Récupération ≤ 21 jours	Répéter la dose antérieure ou augmenter de 2 mg/m ² si la dépression médullaire n'est pas considérée comme adéquate
Nadir leucocytaire > 1500 et nadir plaquettaire > 50 000	Récupération > 21 jours	Interrompre jusqu'à la récupération, puis répéter la dose antérieure
Nadir leucocytaire < 1500 ou nadir plaquettaire < 50 000	Peu importe la durée	Diminuer la dose antérieure de 2 mg/m ² après la récupération
Nadir leucocytaire < 1 000 ou nadir plaquettaire < 25 000	Peu importe la durée	Diminuer la dose antérieure de 4 mg/m ² après la récupération

Traitement d'association du cancer du sein et du lymphome

Dans le traitement du cancer du sein et des lymphomes, le mitoxantrone a été administré selon divers schémas en association avec les agents cytotoxiques suivants : cyclophosphamide, fluorouracile, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate (dose standard ou 200 mg/m² avec la leucovorine comme antidote électif) et glucocorticoïdes.

À titre indicatif, la dose initiale du mitoxantrone administré avec d'autres agents myélodépresseurs devrait être réduite de 2 à 4 mg/m² par rapport aux doses recommandées en monothérapie; par la suite, la posologie dépend de l'importance et de la durée de la dépression médullaire.

Posologie pour les patients atteints de leucémie aiguë récurrente

La posologie recommandée pour l'induction est de 12 mg/m² de surface corporelle, administrée par voie intraveineuse en une seule dose quotidienne pendant 5 jours consécutifs (total de 60 mg/m²).

Au cours des études cliniques, lorsque la rémission complète associée à l'administration de 12 mg/m² pendant 5 jours est survenue, elle a été observée après le premier traitement d'induction.

S'il y a récurrence, un autre traitement d'induction peut être administré et, dans ce cas, la posologie recommandée de mitoxantrone est la même, soit 12 mg/m² par jour, pendant 5 jours.

Traitement d'association initial de la leucémie aiguë non lymphocytaire (LANL)

Le mitoxantrone a été efficace en association avec la cytosine arabinoside dans le traitement de première et de deuxième intention de la LANL.

Le traitement d'induction recommandé est de 10 à 12 mg/m² de mitoxantrone pendant 3 jours (jours 1 à 3) et de 100 mg/m² de cytosine arabinoside durant 7 jours (ce dernier médicament est administré par perfusion continue pendant 24 heures, des jours 1 à 7).

Quand un deuxième traitement est indiqué, on recommande la même association et la même dose quotidienne, mais le mitoxantrone est administré pendant 2 jours seulement et la cytosine arabinoside, durant 5 jours.

Si, au cours du premier traitement d'induction, on observe une toxicité non hématologique sévère ou menaçant la vie du patient, la deuxième cure d'induction ne doit pas être entreprise avant la disparition des effets toxiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Le traitement de consolidation, utilisé au cours de deux vastes essais multicentriques à répartition aléatoire, consiste à administrer 12 mg/m² par jour de mitoxantrone par perfusion intraveineuse pendant 2 jours (jours 1 et 2), et 100 mg/m² de cytarabine par perfusion continue de 24 heures pendant 5 jours (jours 1 à 5). La première cure a été administrée environ 6 semaines après la cure d'induction finale, et la seconde, 4 semaines, en général, après la première. Une dépression médullaire prononcée est survenue (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour connaître certains renseignements avant d'administrer le traitement).

Posologie recommandée et ajustement posologique

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. Bien que l'expérience chez les enfants soit encore limitée, on a observé des rémissions complètes lors de l'administration de 8 mg/m² par jour de mitoxantrone en monothérapie pendant 5 jours.

Les données sur l'administration en présence d'insuffisance hépatique ne permettent pas de faire des recommandations relatives à l'ajustement posologique.

Administration

La solution de mitoxantrone doit être diluée jusqu'à au moins 50 mL, soit avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP, ou du dextrose à 5 % pour injection USP. Cette solution doit être introduite lentement dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium pour injection USP, ou de dextrose à 5 % pour injection, USP, coulant librement et dont la vitesse d'administration intraveineuse est d'au moins de 3 à 5 minutes. Il est préférable que la tubulure soit insérée dans une grosse veine. Il faut, si possible, éviter les veines au-dessus des articulations ou dans les membres où il y a altération du drainage veineux ou lymphatique. En cas d'extravasation, il faut interrompre immédiatement l'administration et recommencer dans une autre veine. Les propriétés non vésicantes du mitoxantrone réduisent au minimum le risque de réactions sévères liées à l'extravasation; toutefois, des cas de nécrose tissulaire ont été signalés en de rares occasions.

Le mitoxantrone doit être administré par un personnel expérimenté dans l'usage des antinéoplasiques.

Le calibre optimal recommandé de l'aiguille est de 20 ou moins. La dose devrait être aspirée en exerçant une légère pression négative.

Il faut faire preuve de prudence dans la manipulation et la préparation des solutions de mitoxantrone; on recommande le port de lunettes, de gants et de vêtements protecteurs (voir **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION : DIRECTIVES DE SÉCURITÉ À L'INTENTION DU PERSONNEL HOSPITALIER.**)

Administration par voie intrapéritonéale

Le mitoxantrone a été administré par voie intrapéritonéale en présence d'ascites malignes dans des cas de cancer du sein et de cancer gynécologique avancés.

Précautions concernant la préparation et l'administration

- Le chlorhydrate de mitoxantrone ne doit jamais être administré par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intra-artérielle.

On a signalé des cas de neuropathie locale ou régionale, parfois irréversibles, après l'injection intra-artérielle. L'extravasation en cours d'administration peut entraîner de sévères lésions tissulaires locales (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

- Le mitoxantrone ne doit pas être administré par injection intrathécale.

L'administration intrathécale peut entraîner de sévères lésions accompagnées de séquelles permanentes. On a signalé des cas de neuropathie et de neurotoxicité, centrale tout comme périphérique pour l'une et l'autre, après injection intrathécale. Ces cas comprenaient des convulsions entraînant le coma et de sévères séquelles neurologiques ainsi que la paralysie accompagnée d'un dysfonctionnement intestinal et vésical (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

- Il faut prendre soin d'éviter l'extravasation pendant l'administration.

On doit éviter l'extravasation au point de perfusion ainsi que tout contact du mitoxantrone avec la peau, les muqueuses ou les yeux. En cas de manifestation de tout signe ou symptôme d'extravasation, tel que brûlure, douleur, prurit, érythème, enflure, coloration bleue ou ulcération, il faut mettre immédiatement fin à l'injection ou à la perfusion et recommencer dans une autre veine située au-dessus de la veine antérieure ou dans l'autre bras.

Pendant l'administration intraveineuse du mitoxantrone, l'extravasation peut survenir sans qu'une douleur cuisante ou une sensation de brûlure se manifeste même si le sang revient bien lors d'une aspiration avec l'aiguille de perfusion. En cas d'extravasation sous-cutanée avérée ou soupçonnée, on recommande de placer des cryosacs à intervalles

intermittents sur la région de l'extravasation et d'élever le membre atteint. En raison de la nature évolutive des réactions liées à l'extravasation, il faut examiner fréquemment la région de l'injection et obtenir sans délai une consultation en chirurgie en présence de tout signe de réaction locale. Il faut observer soigneusement la région de l'extravasation à la recherche de tout signe de nécrose et/ou de phlébite dictant l'attention du médecin.

Il ne faut pas mélanger le mitoxantrone et l'héparine dans la même solution de perfusion puisqu'un précipité pourrait se former. Puisqu'on ne dispose d'aucune donnée précise sur la compatibilité, on recommande de ne pas mélanger le mitoxantrone à d'autres médicaments dans la même solution de perfusion.

Reconstitution :

Produits parentéraux :

Volume du flacon	Préparation des solutions pour perfusion (volume et diluant)	Concentration nominale par mL
10 mL, 12,5 mL ou 15 mL	Mitoxantrone injectable USP peut être dilué dans au moins 50 mL des solutions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • chlorure de sodium à 0,9 % pour injection USP ou • dextrose à 5 % pour injection USP 	(2 mg/mL par flacon) Solutions diluées à une concentration de : 0,2 à 0,6 mg/mL

Préparation des solutions pour perfusion

Une fois dilué, Mitoxantrone injectable USP demeure stable pendant 24 heures, entre 15 °C et 25 °C, ou pendant 72 heures, entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière.

Flacon à usage unique. Toute portion inutilisée de la solution diluée doit être jetée.

Comme pour tout médicament parentéral, il faut, avant d'administrer le produit et lorsque la solution et le contenant le permettent, examiner visuellement la solution afin d'en vérifier la clarté et de détecter la présence de particules, d'un changement de couleur, d'un précipité ou d'une fuite. Il ne faut pas utiliser les solutions troubles ou décolorées ni celles présentant des particules, un précipité ou une fuite.

Après la préparation de la perfusion, la solution diluée doit être conservée à la température ambiante et utilisée dans les 24 heures. Toute solution initiale qui demeure dans le flacon doit être jetée.

REMARQUE : TOUT COMME LES SOLUTIONS INITIALES, LES SOLUTIONS DILUÉES NE DOIVENT PAS ÊTRE CONGELÉES.

SURDOSAGE

On ne connaît pas d'antidote particulier à Mitoxantrone injectable USP (chlorhydrate de mitoxantrone). Des cas de surdosage accidentel ont été signalés. Certains patients recevant un bolus unique de 140 à 180 mg/m² sont décédés à la suite d'une leucémie aiguë sévère accompagnée d'une infection. Le soutien hématologique et le traitement antimicrobien peuvent être nécessaires durant des périodes prolongées d'hypoplasie médullaire. Bien que les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'aient pas fait l'objet d'études, le mitoxantrone se lie fortement aux tissus et il est peu probable que l'effet thérapeutique ou la toxicité soient atténués par la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Lorsqu'on soupçonne un surdosage, on doit communiquer avec le centre anti-poison de sa région pour connaître les mesures à prendre.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Bien que son mécanisme d'action n'ait pas encore été déterminé, le mitoxantrone est un agent qui agit sur l'ADN. Il provoque des aberrations du noyau qui se manifestent par une dispersion chromosomique en culture cellulaire (lignées de cellules humaines du cancer du côlon); le mitoxantrone est un puissant inhibiteur de la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Lorsqu'il fait l'objet d'une comparaison équimolaire, le mitoxantrone est sept fois plus puissant que la doxorubicine en ce qui a trait à l'inhibition du captage de l'uridine tritiée et quatre fois plus puissant, en ce qui a trait à l'inhibition du captage de la thymidine tritiée par les cellules de lymphome L5178Y murin in vitro.

Le mitoxantrone inhibe l'ADN topoisomérase II, une enzyme nucléaire essentielle qui module la topologie de l'ADN au cours de multiples processus cellulaires comme la réplication de l'ADN et la ségrégation chromosomique.

Mode d'action

Activité antitumorale

Le mitoxantrone accroît la durée de vie et le nombre de survivants à long terme chez les souris atteintes de leucémie de type P388 et L1210 ou de néoplasmes solides, qu'il s'agisse du mélanome B16 ou du cancer du côlon 26. Chez la souris, il agit par les voies intrapéritonéale, sous-cutanée et intraveineuse, mais son activité par voie orale n'a pas été démontrée.

L'indice thérapeutique du mitoxantrone s'est révélé de 8 à 15 fois supérieur à celui de la doxorubicine contre les leucémies implantées par voie intrapéritonéale.

Des quantités croissantes de mitoxantrone produisent une réduction progressive de la cellularité de la moelle osseuse chez la souris. On a observé un effet cytocide sur les cultures de cellules humaines, qu'elles soient en prolifération ou non. Ces résultats indiquent que le mitoxantrone n'est pas spécifique à une phase du cycle cellulaire.

Pharmacocinétique

Résumé

Le mitoxantrone, un anthracènedione synthétique, est un agent antinéoplasique puissant. Il exerce un effet cytocide sur les cellules humaines en culture, qu'elles soient en prolifération ou non. Il est de 4 à 7 fois plus puissant que la doxorubicine en ce qui a trait à l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques. Dans des systèmes tumoraux expérimentaux chez la souris, l'indice thérapeutique du mitoxantrone est de 8 à 15 fois supérieur à celui de la doxorubicine.

Le mitoxantrone est associé à une clairance plasmatique rapide, à une longue demi-vie d'élimination et à une distribution tissulaire importante, tant chez l'animal que chez l'humain. Il est excrété principalement dans la bile. On n'observe qu'un faible captage par le cerveau, la moelle épinière et le liquide céphalorachidien, ce qui indique que le mitoxantrone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique de façon appréciable.

Absorption, distribution et excrétion

Dans toutes les études pharmacocinétiques, les données semblent indiquer que l'absorption, l'élimination et la distribution du médicament chez le rat, le chien et le singe sont semblables à celles observées chez l'homme. Au cours des essais cliniques, des études chez des patients ayant reçu par voie intraveineuse 12 mg/m² (0,35 mg/kg) de mitoxantrone marqué au ¹⁴C ont également démontré une clairance plasmatique rapide, une longue demi-vie d'élimination et des concentrations tissulaires persistantes. Les résultats cliniques publiés indiquent également que le mitoxantrone est capté rapidement par les tissus et libéré lentement.

Métabolisme

Des études visant à déterminer l'importance du métabolisme et les métabolites du mitoxantrone sont en cours.

Populations particulières et états pathologiques

Aucune donnée n'est disponible pour les populations particulières et états pathologiques suivants : Enfants, Personnes âgées, Sexe, Race, Insuffisance hépatique, Insuffisance rénale et Polymorphisme génétique.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les flacons non ouverts de Mitoxantrone injectable USP (2 mg/mL) entre 15 °C et 25 °C. Craint la lumière et le gel. Garder hors de la portée des enfants.

Une fois dilué, Mitoxantrone injectable USP demeure stable pendant 24 heures entre 15 °C et 25 °C ou pendant 72 heures entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION : DIRECTIVES DE SÉCURITÉ À L'INTENTION DU PERSONNEL HOSPITALIER

Les personnes qui sont en contact avec des médicaments antinéoplasiques ou qui travaillent dans des lieux où ces médicaments sont utilisés peuvent être exposées à ces agents présents dans l'air ou par un contact direct avec des objets contaminés. On peut réduire les effets possibles sur la santé en respectant les procédures de l'établissement, les lignes directrices publiées et les règlements locaux concernant la préparation, l'administration, le transport et la mise au rebut des médicaments dangereux. Il n'y a pas de consensus général quant à la nécessité ou à la pertinence de toutes les procédures recommandées dans les lignes directrices.

Manipulation

1. La préparation des solutions antinéoplasiques doit être effectuée dans une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de biosécurité de type II).
2. Le personnel qui prépare les solutions de mitoxantrone doit porter des gants en PVC, des lunettes et des vêtements protecteurs, tels que blouses et masques jetables.
3. Le personnel qui prépare et manipule régulièrement des agents antinéoplasiques doit subir des tests sanguins deux fois l'an.

Mise au rebut

1. Éviter tout contact avec la peau et l'inhalation des particules en suspension dans l'air en utilisant des gants en PVC et des masques et blouses jetables.
2. Les aiguilles, seringues, flacons, ampoules et autres matériaux qui ont été en contact avec le mitoxantrone doivent être jetés séparément dans des sacs de plastique scellés et marqués « déchets dangereux ». Incinérer à 1000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser si le sceau est hermétique.
3. Si l'incinération est impossible, le chlorhydrate de mitoxantrone peut être détoxifié par l'ajout de 5,5 parties (calculées au poids) d'hypochlorite de calcium à chaque partie (calculée au poids) de chlorhydrate de mitoxantrone dans 13 parties d'eau (calculées au poids). L'hypochlorite de calcium doit être ajouté **graduellement** et l'opération doit être effectuée dans un endroit bien aéré puisqu'il y aura libération de chlore gazeux.

Flacons

Préparer une quantité adéquate de solution d'hypochlorite de calcium (par exemple : ajouter 43,5 g d'hypochlorite de calcium à 100 mL d'eau*). Retirer toute la quantité de mitoxantrone présente dans le flacon à l'aide d'une seringue hypodermique, l'ajouter lentement à la solution préparée d'hypochlorite de calcium, de préférence dans une hotte pour vapeurs chimiques ou

dans une enceinte de biosécurité de type II. Ajouter une quantité appropriée de solution d'hypochlorite de calcium au flacon afin de détoxifier tout médicament restant.

* Porter le matériel de protection approprié, tel que lunettes et gants, pour manipuler la solution d'hypochlorite de calcium puisqu'elle est corrosive.

Retirer la solution et jeter aux égouts avec de l'eau courante. Jeter de façon sécuritaire les flacons détoxifiés.

Aiguilles, seringues, matériel jetable et réutilisable

Rincer le matériel à l'aide d'une quantité adéquate de solution d'hypochlorite de calcium (43,5 g par 100 mL d'eau*). Jeter la solution dans les égouts avec de l'eau courante et jeter le matériel jetable d'une manière sécuritaire. Bien laver le matériel réutilisable avec de l'eau et du savon.

*Porter le matériel de protection approprié, tel que lunettes et gants, pour manipuler la solution d'hypochlorite de calcium puisqu'elle est corrosive.

Solution renversée/contamination

Porter des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Déposer la substance renversée dans un contenant adéquat (c'est-à-dire du carton pour le verre brisé), puis dans un sac de polyéthylène; éponger ce qui reste à l'aide de compresses de gaze ou de serviettes; laver la zone contaminée à l'eau et éponger de nouveau à l'aide de compresses de gaze ou de serviettes qui seront ensuite mises dans un sac; sceller ce sac, l'insérer dans un deuxième sac et l'étiqueter « déchets dangereux ». Incinérer ces déchets ou en disposer selon d'autres méthodes approuvées pour les substances dangereuses. Le personnel chargé du nettoyage doit se laver avec de l'eau et du savon.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Mitoxantrone injectable USP (2 mg/mL) est présenté en flacons de verre clair ONCO-TAIN^{MD} à usage unique contenant 20 mg/10 mL, 25 mg/12,5 mL et 30 mg/15 mL; emballages unitaires.

Mitoxantrone injectable est une solution aqueuse, claire, stérile et bleu foncé contenant du chlorhydrate de mitoxantrone, équivalant à 2 mg/mL mitoxantrone en base libre, ainsi que du chlorure de sodium (8 mg/mL), de l'acétate de sodium (0,05 mg/mL) et de l'acide acétique (0,46 mg/mL) comme ingrédients inactifs. Le métabisulfite de sodium est utilisé au cours de la fabrication pour prévenir l'oxydation, mais ne se retrouve pas dans le produit fini. Le produit ne contient pas d'agent de conservation antibactérien.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

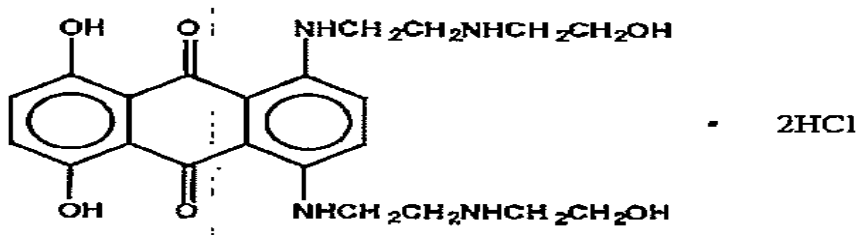
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de mitoxantrone

Nom chimique : chlorhydrate de 1,4-dihydroxy-5,8-bis[[2-[(2-hydroxyéthyl)amino]-éthyl]amino]anthraquinone

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{22}H_{28}N_4O_6 \cdot 2HCl$; 517,41

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le chlorhydrate de mitoxantrone, un anthracènedione synthétique, est un antinéoplasique puissant. Il s'agit d'une poudre hygroscopique bleu foncé modérément soluble dans l'eau.

pH : Le pH d'une solution aqueuse à 1,0 % (p/v) est compris entre 3,0 et 4,5.

Point de fusion : 203 à 205 °C

Solubilité : Le mitoxantrone est assez soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'acétonitrile, le chloroforme et l'acétone.

Composition : Le mitoxantrone est offert en flacons de 10, 12,5 et 15 mL sous la forme d'une solution aqueuse stérile et limpide de couleur bleu foncé qui contient du chlorhydrate de mitoxantrone (dose équivalente à 2 mg/mL de mitoxantrone sous forme de base libre) ainsi que les ingrédients inactifs suivants : chlorure de sodium (8 mg/mL), acétate de sodium (0,05 mg/mL) et acide acétique (0,46 mg/mL). Le métabisulfite de sodium est utilisé au cours de la fabrication pour prévenir l'oxydation, mais ne se retrouve pas dans le produit fini. Le produit ne contient pas d'agent de conservation antibactérien.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Élimination du plasma et de l'organisme dans son ensemble

Chez des rats, des chiens et des singes qui avaient reçu respectivement des doses de 0,25 à 0,75, de 0,37 et de 1,0 mg/kg de ¹⁴C-mitoxantrone, les concentrations de la substance radioactive dans le plasma et le sang entier ont chuté rapidement au cours des deux premières heures ayant suivi l'administration, puis elles ont continué à diminuer lentement. Chez ces trois espèces, le mitoxantrone était concentré dans les globules rouges lors des premiers prélèvements. Des concentrations plasmatiques persistantes, mais faibles (< 5 ng/mL) ont été observées chez le chien et le singe pendant au moins 58 et 35 jours, respectivement.

Les caractéristiques de la radioactivité totale étaient linéaires et ne dépendaient ni du sexe ni de la dose administrée. D'après les paramètres pharmacocinétiques du mitoxantrone, dont les évaluations les plus poussées ont été effectuées chez le rat, la demi-vie d'élimination est de 12 jours, le volume de distribution final, de 392 L/kg et les clairances plasmatiques totales, rénales et non rénales, de 15,8, 1,7 et 14,1 mL/min/kg.

Dix jours après l'administration intraveineuse d'une dose unique de ¹⁴C-mitoxantrone à des rats, à des chiens et à des singes, de 65 à 85 % de la substance radioactive administrée se sont retrouvés dans les excréta; de 80 à 90 % de la substance radioactive récupérée avaient été excrétés dans les fèces, et de 10 à 20 %, dans l'urine. L'excrétion est prolongée, mais les quantités qui sont excrétées quotidiennement de 2 à 4 mois après l'administration sont à peine détectables.

La bile est la principale voie d'excrétion chez le rat : 22 % de la substance radioactive ont été excrétés dans la bile de rats porteurs d'une canule biliaire 6 heures après l'administration de 0,5 mg/kg de mitoxantrone radiomarqué par voie intraveineuse. Il y avait peu de radioactivité dans la bile des rats qui ont reçu du mitoxantrone radiomarqué par voie orale, ce qui confirme que le taux d'absorption de ce médicament est faible.

Distribution et métabolisme tissulaires

Le mitoxantrone se distribue rapidement et largement dans les organes chez le rat, le chien et le singe; sa distribution n'est pas fonction de la dose administrée. Un ou deux jours après l'administration, les taux de radioactivité les plus élevés ont été mesurés dans la bile, la vésicule biliaire (sauf chez le rat), le foie, la rate et le rein. Chez les trois espèces étudiées, les concentrations tissulaires étaient supérieures aux concentrations plasmatiques; les taux de radioactivité ont diminué au fil du temps. Soit on n'a pas décelé de radioactivité dans le cerveau, la moelle épinière et le liquide céphalorachidien, soit le taux de radioactivité mesuré était faible, ce qui indique que le mitoxantrone pénètre faiblement la barrière hémato-encéphalique. Les quantités retrouvées dans les testicules sont relativement faibles également.

Chez les rates gravides, l'absorption fœtale est négligeable, et le liquide amniotique ne contient pas de quantité appréciable du médicament. D'après ces observations et les résultats qui

démontrent que la quantité de radioactivité fixée par le placenta est appréciable, le placenta constitue une barrière efficace.

Des études visant à déterminer l'importance du métabolisme et les métabolites du mitoxantrone sont en cours.

Activité antitumorale

Le mitoxantrone accroît la durée de vie et le nombre de survivants à long terme chez les souris atteintes de leucémie de type P388 et L1210 ou de néoplasmes solides, qu'il s'agisse du mélanome B16 ou du cancer du côlon 26. Chez la souris, il agit par les voies intrapéritonéale, sous-cutanée et intraveineuse, mais son activité par voie orale n'a pas été démontrée. Dans le cadre des tests habituels menés chez la souris, le mitoxantrone a exercé une activité antinéoplasique contre les tumeurs implantées par voie intrapéritonéale supérieure à celles de la doxorubicine, du cyclophosphamide, du 5-fluorouracile, du méthotrexate, de la cytosine arabinoside et de la vincristine (données présentées dans le tableau ci-dessous).

Comparaison de l'activité du mitoxantrone et de celle d'autres antinéoplasiques Augmentation de l'espérance de vie (%)^a de souris atteintes des cancers suivants :

Médicament	Leucémie	Leucémie	Mélanome	Cancer du
	P388	L1210	B16	côlon 26
Mitoxantrone	> 200	> 226	> 300	> 224
Doxorubicine	159	> 118	> 224	> 155
Cyclophosphamide	112	89	98	77
5-fluorouracile	117	100	73	136
Méthotrexate	149	96	< 25	< 25
Cytosine arabinoside	≥ 90	85	--	--
Vincristine	132	65	91	27

a. Pourcentage de prolongation de l'espérance de vie par rapport aux témoins non traités établi le 30^e jour.

Des résultats similaires ont été signalés par d'autres investigateurs dans le cadre d'études comparatives sur des antibiotiques antitumoraux ayant été menées chez des souris atteintes de leucémie P388, de leucémie L1210, d'un mélanome B16 implanté par voie intrapéritonéale ou d'un cancer du poumon de Lewis implanté par voie sous-cutanée (données présentées dans le tableau ci-dessous).

Comparaison de l'activité du mitoxantrone et de celles d'antibiotiques antitumoraux^a

Médicament	Leucémie P388	Leucémie L1210	Mélanome B16	Cancer du poumon de Lewis
Mitoxantrone	4+ *	3+	4+	1+
Doxorubicine	3+	1+	4+	1+
Daunomycine	3+	3+	1+	--
Aclarubicine	2+	1+	--	--
Mitomycine-C	4+	1+	2+	--
Bléomycine	–	--	–	--
Néocarzinostatine	2+	2+	1+	--
Chromomycine A ₃	3+	1+	--	--

a. Tableau modifié d'après Fujimoto et Ogawa (1982).

* Critère équivalent à la cote d'évaluation « curable ».

L'indice thérapeutique du mitoxantrone s'est révélé de 8 à 15 fois supérieur à celui de la doxorubicine contre les leucémies implantées par voie intrapéritonéale.

Des quantités croissantes de mitoxantrone produisent une réduction progressive de la cellularité de la moelle osseuse chez la souris. On a observé un effet cytocide sur les cultures de cellules humaines, qu'elles soient en prolifération ou non. Ces résultats indiquent que le mitoxantrone n'est pas spécifique à une phase du cycle cellulaire.

TOXICOLOGIE

Résumé

Le mitoxantrone possède une marge de toxicité particulièrement favorable comparativement aux autres antinéoplasiques, y compris la doxorubicine. Qui plus est, on ne compte pas parmi les effets toxiques chroniques du mitoxantrone la cardiomyopathie évolutive limitant la dose qui est caractéristique de l'administration intraveineuse prolongée des anthracyclines, que ce soit chez l'animal ou chez l'humain. En outre, les effets gastro-intestinaux du mitoxantrone sont moins sévères que ceux des autres antinéoplasiques, et comparativement à ces derniers, le mitoxantrone n'entraîne ni atrophie des follicules pileux ni irritation en cas d'extravasation accidentelle. Par ailleurs, le mitoxantrone ne s'est pas révélé tératogène chez le rat ni chez le lapin, une caractéristique probablement attribuable à l'efficacité de la barrière placentaire chez ces espèces. La réversibilité des effets clastogènes du mitoxantrone chez les rats qui ont reçu des doses tolérables de cet agent toutes les 3 semaines et l'absence d'effet létal dominant chez ces animaux semblent indiquer que le potentiel mutagène serait faible chez les humains qui reçoivent des doses cliniques de mitoxantrone.

Chez le rat, le chien et le singe, le mitoxantrone entraîne une dépression médullaire caractéristique des autres antinéoplasiques. La dépression médullaire est le seul effet qui limite la dose du mitoxantrone; par conséquent, le degré de leucopénie est un indice de la dose maximale tolérée (DMT) tant chez l'animal que chez l'humain. Chez les trois espèces animales étudiées, l'administration de doses uniques ou multiples supérieures à la DMT induit une dépression

médullaire dont l'issue pourrait être fatale. C'est pour cette raison que le degré de leucopénie doit faire l'objet d'une surveillance étroite lors de l'utilisation clinique du mitoxantrone.

Étude sur la toxicité d'une dose unique (toxicité aiguë)

Les données sur la létalité aiguë de doses uniques de mitoxantrone administrées à des souris et à des rats par voie intraveineuse sont présentées dans le tableau ci-après.

Létalité aiguë chez des souris et des rats ayant reçu le mitoxantrone par voie intraveineuse

Espèce	Sexe	DL ₁₀ (mg/kg)	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	M	7,8	11,3
	F	7,1	9,7
Rat	M	3,5	4,8
	F	3,6	5,2

Des DL₅₀ similaires ont été établies chez les souris et les rats ayant reçu le mitoxantrone par voie intrapéritonéale. Les signes de toxicité observés chez les souris et les rats qui ont reçu le mitoxantrone par voie intraveineuse ou intrapéritonéale ont été les suivants : ptyalisme, pâleur, pelage dru, ralentissement du gain de poids et perte de poids, distension abdominale, diarrhée, épistaxis, chromodacryorrhée, enflure de la région nasale, larmoiement et hématurie.

La dose unique de mitoxantrone administrée par voie intraveineuse qui s'est révélée létale était de 0,5 mg/kg chez le chien et ≥ 1 mg/kg chez le singe. Par comparaison, la dose unique de doxorubicine administrée par voie intraveineuse qui s'est révélée létale était de 2,5 mg/kg chez le chien et de 4,2 mg/kg chez le singe. Dans le cas du mitoxantrone, les signes de toxicité aiguë intéressent principalement le tractus gastro-intestinal et comprennent les vomissements et la diarrhée (chez le chien) et la diminution de la consommation alimentaire et du poids corporel (chez les deux espèces). L'érythropénie et la leucopénie s'accompagnent d'une hypocellularité médullaire et d'une déplétion lymphocytaire dans les organes lymphoïdes.

Études portant sur l'administration de doses multiples

Les études menées chez le rat, le chien et le singe sur l'administration intraveineuse de doses multiples ont été conçues en vue d'étudier la toxicité chronique du mitoxantrone et, tout particulièrement, la présence ou l'absence d'une cardiomyopathie caractéristique des anthracyclines. L'administration de doses répétées de doxorubicine est associée à une cardiomyopathie évolutive qui évolue vers une insuffisance cardiaque congestive, tant chez l'animal que chez l'humain.

Les études réalisées chez le rat portaient sur l'administration de doses multiples quotidiennes et intermittentes (toutes les 3 semaines). Dans le cadre de l'étude sur l'administration de doses quotidiennes, les rats ont reçu des doses de 0,003 à 0,3 mg/kg de mitoxantrone une fois par jour pendant un mois. Dans le cadre de l'étude sur l'administration de doses intermittentes, ils ont reçu des doses de 0,03, 0,3, 0,6 et 0,9 mg/kg de mitoxantrone par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines pendant 18 cycles posologiques. Au cours de ces deux études, les doses

sublétales et létales de mitoxantrone n'ont pas induit de cardiomyopathie évolutive caractéristique des anthracyclines. Les marges de toxicité subchronique et chronique se sont limitées à des effets sur les reins et le système hématopoïétique semblables à ceux qui ont été signalés avec la doxorubicine chez le rat. Les études en cours visant à évaluer le pouvoir cancérigène du mitoxantrone chez le rat n'ont mis en évidence aucun signe de cardiomyopathie évolutive caractéristique des anthracyclines après l'administration intraveineuse de doses de 0,01, 0,03 et 0,10 mg/kg (une fois toutes les 3 semaines) pendant 21 cycles posologiques.

Dans les études menées chez le chien et le singe, la doxorubicine a été évaluée parallèlement au mitoxantrone et a servi de modèle pour la cardiomyopathie induite par les anthracyclines. Le mitoxantrone a été administré aux chiens et aux singes une fois toutes les 3 semaines, par voie intraveineuse, à raison de 0,125 et de 0,25 mg/kg; la doxorubicine a été administrée de la même façon en une dose unique de 1,64 mg/kg. Les doses retenues pour ces études correspondaient à peu près à la moitié des doses létales uniques observées chez le chien et le singe pour chacun des deux agents. De plus, selon les études de détermination de la dose, ces doses sont celles qui sont susceptibles d'induire une leucopénie généralement tolérable sans entraîner de dépression médullaire potentiellement mortelle chez le chien ou le singe et qui sont par conséquent considérées comme étant les DMT chez ces deux espèces.

Les résultats des études menées chez le chien et le singe sur l'administration de doses multiples ont révélé que le mitoxantrone entraîne un degré de leucopénie généralement comparable (à faible dose) ou supérieur (à forte dose) à celui entraîné par la doxorubicine. C'est pourquoi les études sur la toxicité chronique du mitoxantrone ont été réalisées dans des conditions plus strictes que celles sur la toxicité chronique de la doxorubicine. Seule la doxorubicine a entraîné des effets toxiques limitant la dose, en l'occurrence une cardiomyopathie évolutive, tant chez les chiens que chez les singes, ayant nécessité la mise à mort de ces animaux avant la date de fin prévue des études de toxicité. Les animaux sous mitoxantrone ont suivi 10 (chiens) ou 12 (singes) cycles posologiques, alors que les animaux sous doxorubicine en ont suivi 8 ou 9 (chiens), ou 9 ou 10 (singes).

Les résultats relatifs aux effets de l'administration du mitoxantrone par voie intraveineuse sur le cœur des chiens et des singes n'étaient pas représentatifs de la toxicité des anthracyclines. En effet, on n'a pas observé de lésions cellulaires irréversibles ni de signes fonctionnels de cardiotoxicité chez les chiens et les singes qui ont reçu le mitoxantrone. En revanche, les chiens sous doxorubicine présentaient des signes de cardiomyopathie évolutive après l'administration de la quatrième dose. Les anomalies des myocytes se sont aggravées au fil du temps et en fonction de la dose cumulative administrée, et ont évolué vers une cardiomyopathie irréversible caractéristique des anthracyclines. Les chiens traités par la doxorubicine présentaient également des signes cliniques manifestes d'insuffisance cardiaque congestive. Chez les singes ayant reçu la doxorubicine, on a décelé une atteinte cardiaque irréversible et des signes cliniques de cardiotoxicité similaires (les signes en question étaient une baisse progressive de la tension artérielle moyenne et des modifications de l'électrocardiogramme). En somme, les études sur la toxicité chronique du mitoxantrone menées chez le chien et le singe indiquent clairement que mise à part la dépression médullaire, qui a été au moins aussi marquée avec le mitoxantrone qu'avec la doxorubicine, le mitoxantrone n'a pas entraîné de cardiomyopathie chronique

évolutive, contrairement à la doxorubicine, qui a été associée à une cardiomyopathie caractéristique des anthracyclines.

D'autres études menées chez le chien et le lapin ont été parrainées par le National Cancer Institute. Les réactions toxiques aiguës au mitoxantrone décrites dans ces études comprenaient des effets cardiaques. Étant donné que les doses utilisées dans le cadre de ces études particulières étaient des doses létales ayant entraîné le décès par suite d'une insuffisance rénale, hépatique et hématopoïétique, les effets cardiaques observés (thrombose, myocardite, nécrose et fibrose) étaient secondaires aux effets toxiques organiques généralisés touchant les reins, le foie et la moelle osseuse. Ces effets cardiaques n'ont aucune valeur prédictive et ne sont pas caractéristiques de la cardiomyopathie évolutive induite par les anthracyclines.

Études sur la mutagenèse et études cytogénétiques

Le mitoxantrone a entraîné un décalage du cadre de lecture lors des tests de mutagenicité microbienne. Il a induit des altérations de l'ADN lors des tests sur la synthèse d'ADN non programmée (réparation de l'ADN) réalisés sur des cultures primaires d'hépatocytes de rat. Le mitoxantrone n'a pas entraîné d'effet léthal dominant chez le rat. Le spectre d'activité génétique du mitoxantrone est comparable à celui d'autres antinéoplasiques et concorde avec le fait qu'il agit sur l'ADN.

Le mitoxantrone a induit des aberrations chromosomiques dans le cadre d'une étude cytogénétique in vivo où il a été administré par voie intrapéritonéale à raison de 0,5 à 2,0 mg/kg une fois par jour pendant 5 jours consécutifs. Cela dit, lorsque l'étude a été répétée suivant un schéma posologique qui ressemble plus à celui utilisé en clinique (administration intraveineuse de doses uniques de 0,3 mg/kg tous les 21 jours), les anomalies chromosomiques observées un jour après l'administration de la première dose ne sont pas accumulées ou n'ont pas persisté. La fréquence des anomalies chromosomiques observées 21 jours après l'administration d'une ou de deux doses de mitoxantrone était comparable à celle enregistrée chez les témoins. En somme, l'effet clastogène du mitoxantrone est réversible lorsque cet agent est administré à une dose qui se rapproche de celle qui est utilisée en clinique.

Études sur la toxicité pour la reproduction et études de tératologie

Dans le cadre de ces études, lorsque le mitoxantrone a été administré à la dose quotidienne tolérable la plus élevée permettant l'évaluation de la reproduction et des effets tératogènes, il n'a eu aucun effet sur la capacité de reproduction, la fécondité ou la gestation chez le rat. Une légère diminution du poids des épидидymes a été notée au sein de la génération F₀. Mais les doses administrées à cette génération n'ont pas eu d'effets sur les générations F₁ et F₂.

Lorsque le mitoxantrone a été administré par voie intraveineuse à des rates et à des lapines gravides, il ne s'est pas révélé tératogène chez ces espèces. La diminution du poids fœtal observée chez les petits des rates traitées à forte dose a été attribuée à la toxicité maternelle; cela dit, une augmentation de la fréquence des mises bas prématurées a été constatée chez les lapines. Par comparaison, on sait que la doxorubicine s'est révélée embryotoxique et tératogène chez la rate, et embryotoxique et abortive chez la lapine.

Justification de l'expression des doses de mitoxantrone en mg/kg

Tout au long de nos études sur le mitoxantrone, les doses ont été exprimées en fonction du poids corporel plutôt qu'en fonction de la surface corporelle. En général, les oncologues cliniciens déterminent la dose à utiliser chez l'humain en fonction de la surface corporelle; on considère toutefois que l'utilisation du poids corporel est plus appropriée pour comparer les doses employées chez l'animal à celles employées chez l'humain dans le cas du mitoxantrone et de la doxorubicine.

Lorsque les doses de mitoxantrone et de doxorubicine sont exprimées en fonction de la surface corporelle, il semble y avoir une différence marquée entre les DMT chez l'animal et l'humain pour ces deux agents. Par exemple, lorsqu'on compare entre elles les doses utilisées chez le chien, chez le singe et chez l'homme en fonction de la surface corporelle, les DMT de mitoxantrone atteignent respectivement 5, 3 et 12 à 14 mg/m², et celles de doxorubicine, 34, 19,7 et 65 mg/m². En revanche, lorsqu'on compare entre elles les doses utilisées chez le chien, chez le singe et chez l'homme en fonction du poids corporel, les DMT de mitoxantrone sont de 0,25, 0,25 et 0,35 à 0,41 mg/kg, respectivement, et les DMT de doxorubicine, de 1,6, 1,6 et 1,9 mg/kg. En fait, lorsque les DMT sont exprimées en mg/kg, il n'existe pour ainsi dire aucune différence entre celles établies chez l'animal et celles établies chez l'humain. Par conséquent, l'utilisation du poids corporel est une méthode de comparaison des doses employées chez l'animal et chez l'humain plus directe et plus précise que celle de la surface corporelle.

RÉFÉRENCES

1. Durr, F.E. and Wallace, R.E.: Comparison of the Antitumor Activity of CL 232,315, a Novel Aminoanthraquinone, with Standard Anticancer Agents. Proceedings of the 11th ICC and the 10th ICAAC, *Am. Soc. Microbiology*: 1598-1596, 1980.
2. Fujimoto, S and Ogawa, M.: Antitumor Activity of Mitoxantrone Against Murine Experimental Tumours: Comparative Analysis Against Various Antitumor Antibiotics. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 8: 157-162, 1982.
3. Wallace, R.E., Murdock, K.C., Angier, R.B., and Durr, F.E.: Activity of a Novel Anthracenedione, 1,4-dihydroxy-5,8-bis[[[2-[[2-hydroxyethyl]amino]ethyl]amino]]-9,10-anthracenedione dihydrochloride, Against Experimental Tumours in Mice. *Cancer Res.* 39: 1570-1574, 1979.
4. Savaraj, N., Lu, K., Manuel, V., and Loo, L.T.: Pharmacology of Mitoxantrone in Cancer Patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 8: 113-117, 1982.
5. Gralla, E.J., Fleischman, R.W., Luthra, Y.K. and Stadnicki, S.W.: The Dosing Schedule Dependent Toxicities of Adriamycin in Beagle Dogs and Rhesus Monkeys. *Toxicology* 13: 263-273, 1979.
6. Philips F.S, Gilladoga, A., Marquardt, H., Sternberg, S.S. and Vidal, P.M.: Some Observations on the Toxicity of Adriamycin (NSC - 123127). *Cancer Chemother. Rep.* Part 3. 6: 177-181, 1975.
7. Hamlin, R.L., Pipers, F.S., Mihalko, P., Miller, T.J, and Frick, M.S.: Acute Cardiovascular Effects of Anthracenedione Dihydroxy (NSC-279836) Following Continuous Infusion to Anesthetized Beagle Hounds. Columbus, Ohio: Ohio State University for National Cancer Institute, Laboratory of Toxicology, Bethesda, Maryland. (Report No OSU-RHF-279836-25), December 1, 1978.
8. Hamlin, R.L., F.S., Mihaldo, P., Miller, T.J., Frick, M.S., Gram, T., Guarino, A.M., and Daviss, R.D.: Acute Cardiovascular Effects of Anthracenedione Dihydroxy-Diacetate (NSC 299195) Following Continuous Intravenous Infusion to Anesthetized Beagle Hounds. Columbus, Ohio: Ohio State University for National Cancer Institute, Laboratory of Toxicology, Bethesda, Maryland (Report No OSU-RHFP-299195-26), January 25, 1979.
9. Will, J., Splitter, G., Lalich, J., Dennis, J., Dennis, W., Gram, T., Guarino, A., Davis, R., Miller, T., and Fagan, M.A.: Adriamycin Cardiotoxicity: A Comparison with Anthracenedione, dihydroxy-diacetate (NSC-299195). Raltech Scientific Services, Inc., Madison, Wisconsin, for National Cancer Institute, Laboratory of Toxicology, Bethesda, Maryland. (Rapport no. RSS-199195-1979-12), August 20, 1979.

10. Physicians Desk Reference, 37th Edition, 1983, page 565, Jack E. Angel, publisher. Medical Economics Company, Inc., Oradell, N.J.
11. Link K, Roitman M, Holtappels M, *et al.* Intraperitoneal chemotherapy with mitoxantrone in malignant ascites. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12(3):865-72.
12. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiovascular Collapse, Cardiac Arrest, and Sudden Cardiac Death. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper;DL, *et al.*, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. Vol I. 15th ed. New York, McGraw-Hill; 2001: 228-230.
13. Keefe DL. Cardiovascular emergencies in the cancer patient. *Seminars in Oncology*. June 2000;27 (3) : 244-255.
14. Schimmel KJM, Richel DJ, van den Brink RBA, *et al.* Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treatment Reviews*. 2004; 30: 181-191.
15. Brestescher C, Pautier P, and Fargo D. Chemotherapy and cardiotoxicity. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie* 1995 October; 44 (8): 443-47.
16. Stiff PJ, Bayer R, Kreger C, *et al.* High-dose chemotherapy with autologous transplantation for persistent/relapsed ovarian cancer: A multivariate analysis of survival for 100 consecutively treated patients. *Journal of Clinical Oncology*. April 1997; 15 (4): 1309-1317.
17. Cavazzini G, Pagani M, Casarini MB, *et al.* Phase II study of 5-fluorouracil and high-dose folic acid in combination with cyclophosphamide and mitoxantrone in advanced breast cancer. *Annals of Oncology*. 1998; supp 4 to volume 9 (abstract): 27-28.
18. Harrington W, Hurley J, Cabral L, *et al.* Phase II trial comparing chemotherapy with and without antiretroviral therapy in the treatment of AIDS associated large cell lymphoma. *Proceedings of the American Society Clinical Oncology* 2000; 19 (21a): 36 meet.
19. Lee M, Hagen J, Brundage D, *et al.* A pilot study of mitoxantrone, estramustine, paclitaxel and hydrocortisone *METH) in patients with hormone refractory prostate cancer. *Proceedings of the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology* 2000 May; 19 (370A, Abstr: 1462).
20. Sternberg DW, Aird W, Neuberg D, *et al.* Treatment of patients with recurrent and primary refractory acute myelogenous leukemia using mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine: A pharmacologically based regimen. *Cancer* 2000 May 1; 88 (9): 2037-2041.
21. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, *et al.* Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: The Pediatric Oncology Group Experience. *Journal of Clinical Oncology* 1997 April; 1~ (4): 1544-1552.

22. Rodriguez MA, Van Besien K, Swan F, *et al.* MINE-ESHAP-BEAC: An induction/consolidation program for relapsed intermediate grade lymphoma (IGL). *Proceedings of the American Society Clinical Oncology* 1995 March; 14 (31 Meet): 397.
23. Stewart DJ, Maroun JA, Verma S, *et al.* Phase I study of weekly intravenous administration of Menogaril to adults with solid tumors. *American Journal of Clinical Oncology* 1989; 12 (6); 511-518.
24. Hiddemann W, Kreutzmann H, Straif K, *et al.* Phase I/II trial of high-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone in adult refractory acute myeloid leukemia. *Hematology and Blood Transfusion* 1987; 30: 336-338.
25. NIOSH. Preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. DHHS (NIOSH) Publication Number 2004-165, September 2004. Disponible au <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/>. Consulté le 24 septembre 2004.
26. OSHA. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. OSHA Technical Manual. Section VI, Chapter 2, 1999.
27. Power LA, Anderson RW, Cortopassi R, *et al.* Update on safe handling of hazardous drugs: The advice of experts. *AM J Hosp Pharm* 1990; 47:1050-60.
28. BC Cancer Agency. Cytotoxic Agents, Safe Handling Standards. Disponible au <http://www.bccancer.bc.ca/nr/bcca/asp/PrintPreview.asp?GUIDS={FEDC47B5-9A7C-4FC1-AF07-CBBB670DACFA}>. Consulté le 22 mars 2005.
29. Gonsette RE. Mitoxantrone immunotherapy in multiple sclerosis. *Multi Scler* 1996;1(6):329-32.
30. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, *et al.* Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997;244(3):153-9.
31. van de Wyngaert FA, Beguin C, D'Hooghe MB, *et al.* A double-blind clinical trial of mitoxantrone versus methylprednisolone in relapsing, secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* 2001;101(4):210-6.
32. Posner LE, Dukart G, Goldberg J, *et al.* Mitoxantrone: an overview of safety and toxicity. *Invest New Drugs* 1985;3(2):123-32.
33. Foster BJ, Lev L, Bergemann C, *et al.* Cardiac events in phase II trials with mitoxantrone. *Cancer Treat Symp* 1984;3:43-6.

34. Edan G, Morrissey S, Le Page E. Rationale for the use of mitoxantrone in multiple sclerosis. *J neurological Sciences* 2004;223:35-9.
35. Ghalie RG, Edan G, Laurent M, *et al.* Cardiac adverse effects associated with mitoxantrone (Novantrone) therapy in patients with MS. *Neurology* 2002;59:909-13.
36. Monographie de ^{Pr}Novantrone[®] (mitoxantrone, concentré pour injection USP). Wyeth Canada. Date de révision : 14 juin 2005.
37. Matsukawa Y, Takeuchi J, Aiso M, *et.al.* Interstitial pneumonitis possibly due to mitoxantrone. *Acta Haematol* 1993;90(3):155-8.
38. Tomlinson J, Tighe M, Johnson S, *et.al.* Interstitial pneumonitis following mitoxantrone, chlorambucil and prednisolone (MCP) chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999;11(3):184-6.
39. Cocco E, Sardu C, Gallo P, *et al.* FEMIMS Group. Frequency and risk factors of mitoxantrone-induced amenorrhea in multiple sclerosis: the FEMIMS study. *Mult Scler* 2008;14(9):1225-33.
40. Rivera VM, Jeffery DR, Weinstock-Guttman B, *et al.* Results from the 5-year, phase IV RENEW (Registry to Evaluate Novantrone Effects in Worsening Multiple Sclerosis) study. *BMC Neurol* 2013; 13:80.
41. Le Page E, Leray E, Edan G. French Mitoxantrone Safety Group. Long term safety profile of mitoxantrone in a French cohort of 802 multiple sclerosis patients: a 5-year prospective study. *Mult Scler* 2011;17(7):867-75.
42. Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, *et al.* American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2917-31.
43. Hall C, Gordon G. A 44 Week Comparative Toxicity Study of Mitoxantrone (CL 232,315) and Doxorubicin (Adriamycin, CL 115,751) Given Intravenously to Cynomolgus Monkeys Once Every 21 Days. Observations d'autopsie. Rapport MIRACL-15891, 1982.
44. Sparano BM, Gordon G, Hall C, *et al.* Safety assessment of new anticancer compound, mitoxantrone, in beagle dogs: comparison with doxorubicin. II. Histologic and ultrastructural pathology. *Cancer Treat Rep* 1982;66(5):1145-58.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}Mitoxantrone injectable USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Mitoxantrone injectable USP et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Il n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Mitoxantrone injectable USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Mitoxantrone injectable USP est indiqué dans le traitement

- du cancer métastatique du sein
- de la leucémie récurrente chez l'adulte
- du lymphome et
- de l'hépatome

Mitoxantrone injectable USP en association avec d'autres médicaments est indiqué :

- dans le **traitement initial** de la leucémie aiguë non lymphocytaire (LANL) chez l'adulte, comprenant les leucémies aiguës myélogène, promyélocytaire, monocytaire et érythrocytaire.

Les effets de ce médicament :

Le mitoxantrone bloque le processus permettant la croissance de nouvelles cellules.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- **ADMINISTRATION INTRATHÉCALE CONTRE-INDIQUÉE**

Mitoxantrone injectable USP est contre-indiqué chez les patients :

- présentant une hypersensibilité au chlorhydrate de mitoxantrone, aux anthracyclines ou à tout composant du produit (voir **Ingrédients non médicinaux importants**)
- ayant déjà reçu des quantités importantes d'anthracyclines et qui présentent un problème cardiaque juste avant l'instauration du traitement
- n'ayant pas récupéré à la suite d'une dépression médullaire sévère causée par un traitement par d'autres médicaments ou par la radiothérapie.
- atteints d'une maladie hépatique sévère

Ingrédient médicinaux

Chlorhydrate de mitoxantrone.

Ingrédients non médicinaux importants

Acétate de sodium, chlorure de sodium et acide acétique.

Présentation

Mitoxantrone injectable USP (2 mg/mL) est présenté en flacons de verre 10 mL, de 12,5 mL et de 15 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Mitoxantrone injectable USP ne doit jamais être administré :

- par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intra-artérielle, car de sévères lésions tissulaires locales pourraient se produire.
- par injection intrathécale. On a signalé des cas de neuropathie locale ou régionale (atteinte des nerfs), parfois irréversibles, après l'injection intra-artérielle (accidentelle).
- lorsque le nombre initial de polynucléaires neutrophiles (globules sanguins qui aident à détruire les bactéries en cas d'infection) est inférieur à 1500 cellules/mm³, sauf dans le traitement de la leucémie aiguë non lymphocytaire.
- aux patients atteints de dysfonctionnement hépatique sévère (maladie).
- L'usage de **Mitoxantrone injectable USP** en association avec d'autres antinéoplasiques et/ou la radiothérapie a été lié à l'apparition de la leucémie.
- Des complications liées au cœur survenues pendant ou après le traitement ont été associées au chlorhydrate de mitoxantrone; ce risque augmente avec l'usage continu. Les complications peuvent aussi survenir à des doses plus faibles.
- Une insuffisance cardiaque congestive aiguë peut survenir à l'occasion lors du traitement de la LANL.
- Le mitoxantrone peut avoir des effets néfastes sur le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

Autres mises en garde

- Consultez votre médecin en cas d'infection au cours du traitement. Votre médecin pourrait faire faire des analyses de sang à intervalles réguliers au cours du traitement si vous présentez une infection.

Votre médecin pourrait vous demander de vous prêter à des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique avant le début du traitement par le mitoxantrone.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT le traitement par Mitoxantrone injectable USP si :

- vous avez des problèmes cardiaques ou hépatiques.
- vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir. Vous et votre médecin déciderez si ce médicament est approprié. Votre médecin pourrait demander un test de grossesse avant l'administration du mitoxantrone, et vous devriez éviter de devenir enceinte pendant que vous recevez ce médicament.
- vous prévoyez vous faire vacciner, car le vaccin pourrait être inefficace si vous recevez le mitoxantrone.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucun médicament connu n'est associé à une interaction avec le mitoxantrone, toutefois, le mitoxantrone ne doit pas être mélangé à l'héparine ou à d'autres médicaments lors de la perfusion par voie intraveineuse.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Le mitoxantrone doit être administré par des personnes qui connaissent bien l'utilisation des antinéoplasiques.

Mitoxantrone injectable USP doit être administré dans une veine par perfusion lente seulement. Veuillez consulter votre médecin, car la dose peut varier selon votre état.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, l'injection de Mitoxantrone injectable USP peut avoir, en plus de ses effets bénéfiques, quelques effets non désirés.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
		Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Rare	Réaction allergique	√		
	Phlébite (inflammation de la veine) - les symptômes peuvent comprendre : paresthésie (sensation de picotements ou de brûlure au point d'injection)	√	√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou pharmacien
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Suppression de la fonction de la moelle osseuse - les symptômes peuvent comprendre : anémie - fatigue ou faiblesse possible Thrombocytopénie - prolongation possible du temps de saignement		√	
Nécrose de tissus (la mort de cellules d'un tissu)		√	

Effets indésirables fréquents

Appareil gastro-intestinal, nausées, vomissements et stomatite (plaies dans la bouche). Dans la plupart des cas, ces effets sont légers et passagers (non permanents).

Peau : perte de cheveux, le plus fréquemment de gravité minimale et réversible à l'arrêt du traitement.

Hématologie (sang) : dépression médullaire (suppression des activités de la moelle osseuse), plus précisément leucopénie (globules sanguins qui aident à détruire les bactéries en cas d'infection). La thrombocytopénie (cellules qui aident à former des caillots de sang) et l'anémie sont plus rares.

Rein : coloration bleu-vert de l'urine pendant 24 heures après l'administration du médicament

Effets peu fréquents

Appareil gastro-intestinal : diarrhée, anorexie, saignements gastro-intestinaux, douleur abdominale, altération du goût.

Poumon : Dyspnée (difficulté de respirer), pneumonie interstitielle (enflure de l'enveloppe des poumons).

Réactions locales : phlébite (inflammation de la veine). La nécrose tissulaire (mort de cellules des tissus) suivant

l'extravasation (saignement à l'extérieur des vaisseaux sanguins) a rarement été signalée.

Réactions générales : réactions allergiques, fièvre, fatigue et faiblesse, somnolence, confusion, anxiété et légère sensation de brûlure. Le syndrome de la lyse tumorale (une affection caractérisée par une mort rapide et soudaine de cellules) a été rarement signalé pendant l'administration du mitoxantrone en monothérapie de même qu'en traitement d'association.

Peau : éruption cutanée, décollement des bords de l'ongle et coloration anormale de l'ongle.

Foie : augmentation du taux d'enzymes hépatiques et taux de bilirubine élevé, signalés à l'occasion

Rein : taux sérique élevé de créatinine et taux élevé d'azote uréique dans le sang, signalés à l'occasion.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Mitoxantrone injectable USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Ce dépliant a été préparé par :
Pfizer Canada inc.
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Dernière révision : 17 octobre 2018

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les flacons non ouverts de Mitoxantrone injectable USP entre 15 °C et 25 °C. Craint la lumière et le gel. Garder hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce dépliant et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec la Pfizer Canada inc., au **1-800-463-6001**.