

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MITOMYCINE POUR INJECTION, USP**

Poudre lyophilisée stérile pour solution injectable

20 mg de mitomycine par fiole

Agent antinéoplasique

Hikma Canada Limited
5995 rue Avebury, bureau 804
Mississauga, ON
L5R 3P9, Canada

Date de préparation :
Le 12 octobre 2022

Numéro de contrôle. : 258438

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MITOMYCINE POUR INJECTION, USP

20 mg de mitomycine par fiole

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

AVERTISSEMENT : LA MITOMYCINE POUR INJECTION, USP EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE UTILISÉ QUE PAR DES MÉDECINS QUI CONNAISSENT BIEN LES MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX (VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES DOIVENT ÊTRE FAITES TOUTES LES SEMAINES. L'ADMINISTRATION DE MITOMYCINE POUR INJECTION, USP DOIT ÊTRE INTERROMPUE OU LA POSOLOGIE RÉDUITE EN PRÉSENCE DE DÉPRESSION MÉDULLAIRE ANORMALE OU DE TOXICITÉ RÉNALE OU PULMONAIRE IMPORTANTES.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La mitomycine a d'abord été étudiée comme antibiotique au Japon. On s'est aperçu par la suite qu'elle possédait des propriétés antinéoplasiques. Elle inhibe de manière sélective la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Le lieu exact où la mitomycine se lie à l'ADN demeure inconnu. Il existe une corrélation entre le nombre de résidus de guanine et de cytosine dans l'ADN et le degré de réticulation produit par la mitomycine. À fortes concentrations, la mitomycine supprime également l'ARN cellulaire et la synthèse des protéines.

Après administration intraveineuse chez l'homme, la mitomycine disparaît rapidement du plasma avec une courbe d'élimination plasmatique biphasique. Le temps requis pour que la concentration sérique diminue de moitié après l'injection d'un bolus de 30 mg est de 17 minutes. L'injection intraveineuse de 30 mg, 20 mg ou 10 mg produit des concentrations sériques maximales de 2,4 µg/ mL, 1,7 µg/ mL et 0,52 µg/ mL respectivement.

En général, plus la dose est faible, plus les taux sanguins de mitomycine diminuent rapidement. La clairance est affectée principalement par le métabolisme hépatique, mais le médicament est métabolisé dans d'autres tissus également.

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

intraveineuse est semblable.

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

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

Comme agent unique, la Mitomycine pour injection, USP est indiquée comme traitement topique du carcinome de type transitionnel superficiel (invasion ne dépassant pas le chorion) de la vessie. L'efficacité de la mitomycine a été démontrée chez les patients n'ayant pas eu de chimiothérapie intravésicale préalable et chez ceux dont ce traitement par le thiotepa ou par d'autres antinéoplasiques a échoué.

CONTRE-INDICATIONS

La Mitomycine pour injection, USP est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité.

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

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

MISES EN GARDE

On recommande que la Mitomycine pour injection, USP soit administrée sous la surveillance d'un médecin qualifié qui connaît bien l'usage des agents chimiothérapeutiques anticancéreux. Étant donné qu'on doit avoir à sa disposition les installations nécessaires pour faire des analyses de laboratoire, on recommande que les patients soient hospitalisés.

La Mitomycine pour injection, USP ne doit pas être administrée aux patients dont le nombre de leucocytes est inférieur à 4000 par mm³, à ceux dont le nombre de plaquettes est inférieur à 150 000 par mm³ ou à

ceux qui sont atteints d'une infection potentiellement grave.

La dépression médullaire, en particulier la thrombocytopénie et la leucopénie, est la manifestation toxique la plus grave (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La thrombocytopénie peut contribuer à une hémorragie et à une leucopénie chez un patient à mauvais risque déjà atteint, voire à entraîner le décès.

La Mitomycine pour injection, USP est cytotoxique. Le médecin doit, pour tout patient, soupeser soigneusement la possibilité d'obtenir un effet thérapeutique comparativement au risque d'intoxication. Des études ont démontré que la mitomycine est cancérigène chez l'animal.

Emploi durant la grossesse

L'innocuité de la mitomycine chez la femme enceinte n'a pas été établie. La mitomycine possède des propriétés tératogènes chez l'animal, aussi doit-on soupeser les avantages de son utilisation durant la grossesse contre les risques possibles.

Emploi durant l'allaitement

On ne sait pas si la mitomycine passe dans le lait maternel. On recommande toutefois aux femmes recevant de la mitomycine de ne pas allaiter en raison de la possibilité de réactions indésirables graves associées à la mitomycine chez le nourrisson allaité.

PRÉCAUTIONS

La Mitomycine pour injection, USP doit être administrée de préférence aux patients hospitalisés que l'on peut observer attentivement et fréquemment durant le traitement et après le traitement.

On doit l'employer avec extrême prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave.

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

On a signalé un syndrome hémolytique et urémique (SHU), une complication grave de la chimiothérapie, chez les patients qui reçoivent de la mitomycine,

syndrome consistant principalement en une anémie hémolytique micro-angiopathique, une thrombocytopénie et une insuffisance rénale irréversible chez les patients recevant de la mitomycine. Ce syndrome peut survenir à n'importe quel moment durant un traitement par voie générale par la mitomycine comme agent seul ou en association avec d'autres médicaments cytotoxiques; toutefois, la plupart des cas sont survenus à des doses de 60 mg de mitomycine. La transfusion de produits sanguins peut exacerber les symptômes associés à ce syndrome. La fréquence de ce syndrome n'est pas déterminée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

On doit avertir les patients à propos de la toxicité potentielle de ce médicament, en particulier de la dépression médullaire. On a signalé une faible incidence de décès par septicémie résultant d'une leucopénie attribuable à ce médicament. On doit surveiller les signes de toxicité rénale chez les patients qui reçoivent de la mitomycine. La mitomycine ne doit pas être administrée aux patients dont la créatinine sérique est supérieure à 1,7 mg pour cent.

On a signalé une toxicité pulmonaire associée à la mitomycine. Des cas ont été signalés par suite d'un traitement monothérapeutique ou combiné. La dyspnée et une toux non productive en sont les symptômes classiques. Des signes d'infiltration interstitielle peuvent être présents ou non à la radiographie. Il est possible d'établir un diagnostic de toxicité pulmonaire associé à la mitomycine si les autres étiologies ont été écartées.

La symptomatologie de la pneumonie associée à la mitomycine peut rétrocéder si on entreprend un traitement approprié assez tôt et que l'on interrompe l'administration de la mitomycine. Plusieurs auteurs ont rapporté que les corticostéroïdes hâtent le soulagement des symptômes.

Des difficultés respiratoires aiguës et un bronchospasme grave ont été signalés par suite de l'administration d'alcaloïdes de la pervenche chez des patients qui avaient reçu antérieurement de la mitomycine ou qui en recevaient simultanément. Cette difficulté respiratoire aiguë s'est manifestée quelques minutes ou quelques heures après l'injection de l'alcaloïde de la pervenche. Le nombre total de doses de chacun de ces médicaments a varié considérablement. L'administration de bronchodilatateurs, de stéroïdes et / ou d'oxygène a produit un soulagement des symptômes.

Quelques cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte ont été signalés chez des patients recevant de la mitomycine en association avec un autre médicament, et pour lesquels la FiO_2 était supérieure à 50 % tout au long de l'opération. Il faut donc faire attention de n'utiliser que la quantité d'oxygène nécessaire pour obtenir une saturation artérielle adéquate, car l'oxygène est comme tel toxique pour les poumons. Porter une attention particulière au bilan électrolytique et éviter l'hyperhydratation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Toxicité médullaire

L'effet toxique le plus grave et le plus courant de la mitomycine est la thrombocytopénie et la leucopénie, lesquelles peuvent survenir à tout moment dans les huit semaines après le début du traitement. Dans une étude récente dans laquelle la mitomycine était administrée à la dose de 20 mg / m² aux six à huit semaines, seule ou en association avec du 5-fluorouracile, 74 patients sur 94 ont souffert de leucopénie, le pronostic vital de 10 d'entre eux étant par ailleurs menacé. Du reste, 68 patients sur 94 ont souffert de thrombocytopénie, le pronostic vital de 18 d'entre eux étant aussi menacé.

Dans une étude précédente, 605 des 937 patients recevant des doses de 0,5 mg / kg / jour pendant cinq jours d'abord puis une fois par mois par la suite, ou des doses de 0,25 mg / kg aux deux semaines, ont souffert de leucopénie et (ou) de thrombocytopénie. Le retour de la numération à des valeurs normales a eu lieu en moins de 10 semaines après l'arrêt du traitement. La mitomycine produit une dépression médullaire cumulative.

Toxicité pour les téguments et les membranes muqueuses

Cette forme de toxicité s'est produite chez 4 % des patients traités par la mitomycine. Des cas de cellulites au point d'injection ont été signalés, quelques-uns étant graves. La stomatite et l'alopécie surviennent fréquemment. Les cas d'éruptions cutanées sont rares.

Toutefois, le problème dermatologique le plus sérieux que l'on rencontre avec ce médicament est la nécrose tissulaire et la formation consécutive d'une escarre, lesquelles se produisent s'il y a extravasation du médicament durant l'injection.

L'extravasation peut produire ou non une sensation de piqûre ou de brûlure et peut avoir lieu même si le retour de sang dans la seringue est adéquat. On a signalé des cas d'érythème ou d'ulcération s'étant produits soit au point d'injection, soit plus loin, quelques semaines ou quelques mois après l'injection de mitomycine, sans même qu'il y ait eu signe d'extravasation durant l'administration. Une greffe cutanée a été nécessaire dans certains cas.

Toxicité pulmonaire

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

Toxicité rénale

Quelques patients, peu nombreux, ont présenté une augmentation de l'azote uréique du sang par rapport aux valeurs de base d'avant le traitement. Il semble qu'il n'y ait aucune corrélation entre la dose totale administrée ou la durée du traitement et la toxicité rénale. Soixante-quinze pour cent des patients chez qui une toxicité rénale avérée s'est manifestée présentaient des signes de

maladie métastatique. Les données ne permettent pas de conclure à ce jour qu'il y ait une relation directe entre l'administration de mitomycine et la toxicité rénale.

Syndrome hémolytique et urémique

On a signalé un syndrome grave, souvent fatal chez les patients qui reçoivent de la mitomycine, syndrome consistant en une anémie hémolytique micro-angiopathique, une thrombocytopenie, une insuffisance rénale et une hypertension. La plupart des patients chez qui il s'est produit recevaient un traitement au long cours (6 à 12 mois), comprenant de la mitomycine en association avec du fluorouracile ou de la doxorubicine; certains patients cependant ont reçu la mitomycine en association avec d'autres médicaments ou ont été traités pendant moins de six mois. Une exacerbation des symptômes associés au SHU a été signalée chez certains patients recevant des transfusions de produits sanguins. La fréquence de ce syndrome n'a pas été déterminée. Un taux élevé de mortalité (52 %) a été associé à ce syndrome (voir **PRÉCAUTIONS**).

Effets secondaires aigus

On a signalé des cas de fièvre, d'anémie hémolytique, d'anorexie, de stomatite, d'hypoglycémie, d'inflammation des muqueuses et de diarrhée.

Autres effets indésirables

Céphalées, vue embrouillée, confusion, somnolence, syncope, fatigue, faiblesse, œdème, thrombophlébite, hématurie, nausées, vomissements, amaigrissement, ataxie et douleur. Il est difficile d'établir si ces effets secondaires sont reliés à la dose ou s'ils sont dus à l'atteinte primitive ou au processus métastatique, mais les effets secondaires mentionnés plus haut ne semblent pas reliés à la dose.

Irritation des voies génito-urinaires

L'irritation des voies génito-urinaires après administration intravésicale a été signe de dysurie, de cystite, de nycturie, d'augmentation de la fréquence de la miction, d'hématurie et d'autres symptômes d'irritation locale. Environ 25 % des patients traités ont eu des symptômes d'irritation, mais ces symptômes n'étaient pas tous reliés de manière non équivoque au médicament et certains d'entre eux ont pu être des manifestations de la maladie. Certains rapports de fibrose/contraction de la vessie, exigeant dans de rares cas une cystectomie, ont été signalés durant la période de pharmacovigilance.

Dermatite

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de votre région.

On ne connaît pas d'antidote spécifique de la mitomycine. Le traitement du surdosage est donc symptomatologique et vise à maintenir les fonctions vitales pendant toute la durée de l'intoxication.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La Mitomycine pour injection, USP doit être administrée avec soin, afin d'éviter l'extravasation, laquelle peut produire de la cellulite, une ulcération des tissus ou une escarre.

Pour reconstituer la mitomycine, ajouter à la fiole la quantité d'eau stérile pour injection indiquée dans le tableau ci-dessous.

Tableau de reconstitution

Fiole	Quantité de solvant à ajouter (mL)	Volume approximatif obtenu (mL)	Concentration approximative (mg / mL)
20 mg	40	39,0	0,5

Si le produit ne se dissout pas immédiatement, agiter la fiole sous eau tiède pendant environ deux minutes jusqu'à obtention d'une solution.

Usage par voie intraveineuse

L'un des deux régimes posologiques suivants peut être employé à intervalles de 6 à 8 semaines après retour complet des paramètres hématologiques aux valeurs normales à la suite d'une chimiothérapie antérieure. Comme la Mitomycine pour injection, USP entraîne une dépression médullaire cumulative, le patient doit être réévalué après chaque traitement, et la dose doit être réduite en cas de toxicité médicamenteuse (voir la section Guide pour l'ajustement posologique).

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

- (1) 20 mg / m² par voie intraveineuse en dose unique administrée à travers un cathéter intraveineux.
- (2) 2 mg / m² / jour par voie intraveineuse pendant 5 jours. Puis, après

un intervalle de 2 jours sans médicament, 2 mg / m² / jour pendant 5 jours, ce qui équivaut à une dose initiale de 20 mg / m² administrée pendant une période de 10 jours.

Usage intravésical

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

Le tableau ci-dessous sert de guide pour l'ajustement posologique.

Guide pour l'ajustement posologique

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

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

Il faut ajuster la posologie en conséquence si l'on utilise la Mitomycine pour injection, USP en association avec un autre médicament qui déprime la moelle osseuse. Le traitement devrait être interrompu si la maladie continue de progresser après deux traitements par la Mitomycine pour injection, USP car il y a alors peu de chances d'obtenir une réponse.

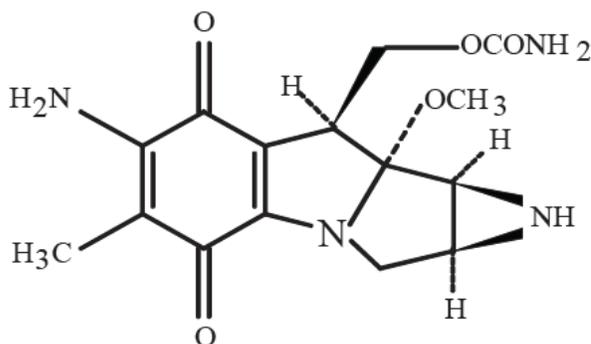
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : mitomycine

Dénomination systématique : 6-amino-1, 1a, 2, 8, 8a, 8b-hexahydro-8-(hydroxyméthyl)-8a-méthoxy-5-méthylazirino(2',3':3,4) pyrrolo(1,2a) indole-4,7-dione, carbamate ester

Formule développée :



Formule brute : C₁₅H₁₈N₄O₅

Masse moléculaire : 334,3 g/mol

Description : La mitomycine est un antibiotique se présentant sous forme de cristaux bleu-violet foncé isolés de *Streptomyces caespitosus*. Elle possède un point de fusion de ≥ 360 °C et est soluble dans l'eau et les solvants organiques. Dans l'eau, elle possède un pH de 5,5 à 7,5.

Composition :

Chaque fiole contient 20 mg de mitomycine et 40 mg de mannitol. De l'hydroxyde de sodium et de l'acide chlorhydrique ont pu être utilisés pour ajuster le pH.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de la lumière.

Solutions reconstituées

Solutions pour la reconstitution : Eau stérile pour injection

Tableau de reconstitution

Fiole	Quantité de solvant à ajouter (mL)	Volume approximatif obtenu (mL)	Concentration approximative (mg / mL)
20 mg	40	39,0	0,5

Si le produit ne se dissout pas immédiatement, agiter la fiole sous eau tiède pendant environ deux minutes jusqu'à obtention d'une solution.

Reconstituée à 0,5 mg / mL avec de l'eau stérile pour injection, la Mitomycine pour injection, USP est stable pendant 72 heures au réfrigérateur ou pendant 6 heures si on la conserve à la température ambiante contrôlée (15 °C à 30 °C), à l'abri de la lumière.

Produits parentéraux

Les solutions reconstituées peuvent être diluées à la concentration de 20 à 40 µg/ mL avec les solvants suivants :

Solutions IV	Conditions d'entreposage	Stabilité
Chlorure de sodium injectable à 0,9 %	15 ° - 30 °C	3 heures
	2 ° - 8 °C	18 heures

La combinaison de mitomycine (5 mg à 15 mg) et d'héparine (1000 unités à 10 000 unités) dans 30 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % est stable pendant 12 heures à la température ambiante.

Avant d'administrer une solution reconstituée ou diluée, il faut s'assurer que celle-ci soit limpide, qu'elle ne contienne pas de particules en suspension, que le liquide n'ait pas changé de couleur et que le contenant ne fuie pas. Jeter toute portion inutilisée.

Manutention et mise au rebut

1. Les préparations de Mitomycine pour injection, USP doivent être effectuées dans une hotte à flux laminaire vertical (Enceinte de sécurité biologique — classe II).
2. Le personnel doit porter des gants en chlorure de polyvinyle, des lunettes de sûreté, des vêtements et un masque jetable.
3. Les aiguilles, seringues, fioles et autres instruments qui ont été mis en

contact avec la Mitomycine pour injection, USP doivent être mis à part et détruits par incinération à 1000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant qui se chargera de les détruire. On doit prendre les précautions appropriées au moment d'emballer ces produits pour le transport.

Le personnel affecté régulièrement à la préparation et à la manutention de la Mitomycine pour injection, USP doit subir des examens hématologiques deux fois l'an.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

La ^{Pr} Mitomycine pour injection, USP est offerte en fioles à dose unique contenant 20 mg de mitomycine sous forme de poudre lyophilisée stérile et du mannitol. Chaque fiole est emballée individuellement.

PHARMACOLOGIE

La mitomycine disparaît rapidement du compartiment plasmatique et ne semble pas se répartir dans certains tissus spécifiques.

Après administration intraveineuse chez le chien, de la mitomycine a été décelée dans l'urine en moins de 5 à 6 minutes. Dix-huit à vingt-neuf pour cent de la dose sont récupérés en moins d'une heure. Des études sur la clairance de la créatinine indiquent que l'excrétion s'effectue principalement par filtration glomérulaire.

Chez l'enfant, la quantité récupérée après administration intraveineuse est de 5 à 20 % en moins d'une heure. L'excrétion est essentiellement complète après 2 heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Animaux	Voie d'administration	Nombre de doses quotidiennes	DL ₅₀ (mg/kg/jour)
Souris	Intrapéritonéale	1	8,5
Souris	Intrapéritonéale	5	2,3
Souris	Intraveineuse	1	7,83
Rats	Intrapéritonéale	1	2,5
Rats	Intrapéritonéale	5	1,0
Rats	Intraveineuse	1	3,41
Chiens	Intraveineuse	1	1,25
Chiens	Intraveineuse	10	0,125

Toxicité chez le singe par suite de doses répétées

Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été observé par suite de l'injection intraveineuse de doses de 0,2 à 0,4 mg / kg / jour pendant 10 jours consécutifs.

Aux posologies plus élevées (jusqu'à 3,2 mg / kg), les signes pharmacologiques liés à la dose comprenaient une anorexie modérée ou marquée, des selles molles, de la diarrhée, une diminution de l'activité, de la dépression et un amaigrissement. Une augmentation de l'azote uréique de sang a été notée et, à l'autopsie, des lésions des tubes rénaux et des tissus hématopoïétiques ont été découvertes.

La toxicité de la mitomycine observée chez les quatre espèces étudiées était assez uniforme. De plus, les études sur la toxicité suggèrent que la dose totale nécessaire pour produire des effets létaux est constante. La DL₅₀ déterminée par suite d'une seule injection intraveineuse est à peu près la même que la dose totale administrée sur une période de dix jours.

Les signes cliniques de l'intoxication chez l'animal sont des troubles intestinaux et hématopoïétiques, de l'hyperthermie non liée à l'agranulocytose, des hémorragies tissulaires et une nécrose tubulaire rénale. En conséquence, la diarrhée et la neutropénie peuvent être considérées à raison comme une mise en garde concernant une intoxication imminente grave chez l'homme.

RÉFÉRENCES

Ashizawa T, Okabe M, Gomi K, Hirata T. Reduced bone marrow toxicity of KW-2149, a mitomycin C derivative, in mice. *Anti-Cancer Drugs* 1993; 4:181-188.

Balson PJ, Roberts DF, Chromosome disorders. In: Davies DM (Ed) *Textbook of Adverse Drug Reactions*, Oxford University Press, Toronto 1977:54-63.

Barbhaiya RH, Papp EA, Van Harken DR, Smyth RD. Pharmacokinetics of mitomycin C in dogs: application of a high-performance liquid chromatographic assay. *J Pharm Sci* 1984; 73(9): 1220-1223.

Buroker T, Kim PN, Groppe C, et al. 5 FU infusion with mitomycin-C vs. 5 FU infusion with methyl-CCNU in the treatment of advanced upper gastrointestinal cancer. *Cancer* 1979; 44(4):1215-1221.

Buroker TR, Kim PN Baker LH et al. Mitomycin-C alone and in combination with infused 5-fluorouracil in the treatment of disseminated gastrointestinal carcinomas. *Med Pediatr Oncol* 1978; 4:35-42.

Buzdar AU, Legha SS, Luna MA, et al. Pulmonary toxicity of mitomycin. *Cancer* 1980; 45(2): 236-244.

Chaube S, Murphy ML. The teratogenic effects of the recent drugs active in cancer chemotherapy. *Adv Teratol* 1968; 3:181-237.

Colsky J. Clinical studies of mitomycin C in patients with metastatic cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1964; 5(44):12.

Early K, Elias EG, Mittelman A, Albert D, Murphy GP. Mitomycin C in the treatment of metastatic transitional cell carcinoma of urinary bladder. *Cancer* 1973; 31(5):1150-1153.

Fantel AG, Barber CV Tumbic R. The role of oxygenation in the embryotoxicity of three bioreducible agents. *Teratology* 1992; 45(5):510.

Franklin R, Steiger Z, Vaishampayan G, et al. Combined modality therapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1983; 51(6):1062-1071.

Fujita H. Comparative studies on the blood level, tissue distribution, excretion and inactivation of anticancer drugs. *Jap J Clin Oncol* 1871; 12(1):151-162.

Ginsberg SJ, Comis RL. The pulmonary toxicity of antineoplastic agents. *Semin Oncol* 1982; 9(1):34-51.

Hattori T, Inokuchi K, Taguchi T, Abe O. Postoperative adjuvant chemotherapy

for gastric cancer, the second report. Analysis of data on 2873 patients followed for five years. *Jpn J Surg* 1986; 16(3):175-180.

Henry NM, Koontz WW, Barton B, et al. Intravesical thiotepa versus mitomycin C in patients with TA, T1 and TIS transitional cell carcinoma of the bladder: a phase III prospective randomized study. *J Urol* 1988; 140(6):1390-1393.

Isaka S, Okano T, Shimazaki J, et al. Prophylaxis of superficial bladder cancer with instillation of adriamycin or mitomycin C. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 20 (Suppl.):S77-S80.

Jolivet J, Giroux L, Laurin S, et al. Microangiopathic hemolytic anemia, renal failure, and noncardiogenic pulmonary edema: a chemotherapy-induced syndrome. *Cancer Treat Rep* 1983; 67(5):429-434.

Kris MG, Pablo D, Gralla RJ, et al. Dyspnea following vinblastine or vindesine administration in patients receiving mitomycin plus vinca alkaloid combination therapy. *Cancer Treat Rep* 1984; 68(7-8):1029-1031.

Liu K, Mittelman A, Sproul EE, Elias EG. Renal toxicity in man treated with mitomycin C. *Cancer* 1971; 28(5):1314-1320.

Luedke D, McLaughlin TT, Daughaday C, et al. Mitomycin C and vindesine associated pulmonary toxicity with variable clinical expression. *Cancer* 1985; 55(3):542-545.

Martino S, Baker LH, Pollard RJ, et al. Pulmonary toxicity of mitomycin. In: Carter SK and Crooke ST (Ed's) *Mitomycin C - Current Status and New Developments*, Academic Press, New York. 1979;231-242.

Metzger U, Laffer U, Aeberhard P, et al. Randomized multicenter trial of adjuvant intraportal chemotherapy for colorectal cancer SAKK 40/81. *Acta Chir Scand* 1990; 156(6-7): 467-474.

Milliken ST, Tattersall MHN, Woods RL, et al. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site. A randomized study of two combination chemotherapy regimens. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23(11):1645-1648.

Mishina T, Oda K, Murata S, et al. Mitomycin C bladder instillation therapy for bladder tumors. *J Urol* 1975; 114:217-219.

Nakajima T, Fukami A, Ohashi I, Kajitani T. Long-term follow-up study of gastric cancer patients treated with surgery and adjuvant chemotherapy with mitomycin C. 1978; 16(5):209- 216.

Neild VS, Sanderson KV, Riddle PR. Dermatitis due to mitomycin bladder instillations. *JR Soc Med* 1984; 77:610-611.

Philips FS, Schwartz HS, Sternberg SS. Pharmacology of mitomycin C, toxicity and pathologic effects. *Cancer Res* 1960; 20:1354-1361.

Pogwizd SM, Lerner SA. Mechanisms of action of antimicrobial agents. In: O'Leary W (Ed) *Practical Handbook of Microbiology*. CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida. 1989:603-620.

Rao SX, Ramaswamy G, Levin M, McCravey JW. Fatal acute respiratory failure after vinblastine-mitomycin therapy in lung carcinoma. *Arch Intern Med* 1985;145:1905-1907.

Tsushima T, Matsumura Y, Ozaki Y, et al. Prophylactic intravesical instillation therapy with adriamycin and mitomycin C in patients with superficial bladder cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 20(Suppl.):S72-S76.

Wood HA, Ellerhorst-Ryan JM. Delayed adverse skin reactions associated with mitomycin-C administration. *Oncol Nurs Forum* 1984; 11(4):14-18.

Zincke H, Benson RC, Hilton JF, Taylor WF. Intravesical thiotepa and mitomycin C treatment immediately after transurethral resection and later for superficial (stages Ta and Tis) bladder cancer: a prospective, randomized, stratified study with crossover design. *J Urol* 1985; 134(6):1110-1114.

Acronyms in Cancer Chemotherapy, Fifth Edition, 1990. Evans WK, Van der Vliet W, Eli Lilly Canada Inc. 1990:160-161.

AHFS Drug Information 1994. American Society of Hospital Pharmacists Inc. Bethesda, MD, USA. 1994:668-670.

Drug Facts and Comparisons, 1993 Edition. Facts and Comparisons, St. Louis Miss, USA. 1993:2578-2579.

Physicians Desk Reference 47th Edition, 1993. Medical Economics Data, Montvale NJ, USA. 1993:749-751.

USPDI Drug Information for the Health Care Professional Volume 1, 13th Edition, 1993. United States Pharmacopeial Convention Inc., Taunton Mass, USA. 1993; 1950-1953.

Monographie de produit de MUTAMYCIN, Bristol-Myers Squibb Canada. Control No.: 101901, Date de préparation : Le 25 octobre 2005.

Monographie de produit de Mitomycin for Injection USP, Teva Canada limited, Canada. Numéro de contrôle de la presentation : 202039, Date de revision : Le 30 juin 2017.

Monographie de produit de Mitomycin for Injection, Accord Healthcare Inc., Canada. Numéro de contrôle de la presentation : 216814, Date de revision : Le 16 juillet 2018.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Si vous désirez plus d'information à propos de Mitomycine pour injection, USP :

- Parler à votre professionnel de santé
- Consulter sur le site de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé ou en téléphonant au 1-800-656-0793.

Ce dépliant a été préparé par :

Hikma Canada Limited
5995 rue Avebury, bureau 804
Mississauga, ON
L5R 3P9, Canada

Dernière révision: Le 12 octobre 2022