

MitoXANTRONE

injectable, USP

Agent antinéoplasique

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Perfusion intraveineuse	Forme injectable/2 mg/mL	Pour une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La Mitoxantrone injectable, USP est destinée aux indications suivantes :

- comme agent chimiothérapeutique chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique;
- chez les patients adultes présentant une rechute de leucémie, un lymphome ou un hépatome;
- en association avec d'autres médicaments pour le traitement initial de la leucémie aiguë non lymphocytaire (LANL) chez les adultes. Cette catégorie regroupe les leucémies myélogène, promyélocytaire, monocytaire et érythroïde aiguës.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du produit chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui manifestent une hypersensibilité à ces médicaments, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou aux composantes de son contenant ou ceux qui ont déjà manifesté une hypersensibilité aux anthracyclines. Pour une liste complète des ingrédients, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- La Mitoxantrone injectable, USP n'est pas indiquée pour l'injection intrathécale. Des cas de neuropathie, y compris de paralysie et de dysfonction intestinale et vésicale, ont été signalés après injection intrathécale.
- Les patients qui ont déjà été substantiellement exposés aux anthracyclines ne peuvent pas recevoir de mitoxantrone s'ils présentent une dysfonction cardiaque avant l'instauration du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Le traitement par mitoxantrone ne doit pas être instauré chez les patients qui n'ont pas récupéré après une myélosuppression sévère consécutive à des traitements antérieurs au moyen d'autres agents cytotoxiques ou de radiothérapie.
- La mitoxantrone ne doit pas être utilisée chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique grave.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La mitoxantrone est un agent cytotoxique actif qui doit être utilisé par des médecins qui connaissent bien l'emploi des antinéoplasiques et qui ont à leur portée les installations nécessaires pour vérifier régulièrement les paramètres cliniques, hématologiques et biologiques durant et après le traitement.
- La Mitoxantrone injectable, USP doit être administrée lentement, dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse continue. Elle ne doit jamais être administrée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intra-artérielle. Des cas de neuropathies locales/régionales, dont certains irréversibles, ont été signalés après l'injection intra-artérielle. De graves lésions tissulaires locales pourraient survenir lors de l'extravasation du produit durant son administration (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).
- La mitoxantrone injectable ne doit pas être administrée par injection intrathécale. Des lésions sévères suivies de séquelles permanentes peuvent résulter de l'administration intrathécale (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- Leucémie myélogène aiguë secondaire (voir la section **Hématologique** ci-dessous).
- Toxicité myocardique (voir la section **Cardiovasculaire** ci-dessous).

Généralités

Il est recommandé de ne pas mélanger la mitoxantrone injectable avec d'autres médicaments dans une même perfusion. La mitoxantrone injectable ne doit pas non plus être mélangée à une perfusion renfermant de l'héparine puisqu'un précipité pourrait se former. (Voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.)

Cardiovasculaire

Une toxicité myocardique, se manifestant sous sa forme la plus grave par une insuffisance cardiaque congestive (ICC) menaçant le pronostic vital, peut survenir soit durant le traitement par mitoxantrone soit dans les mois ou les années qui suivent l'arrêt du traitement. L'utilisation de la mitoxantrone a été associée à des problèmes de cardiotoxicité proportionnels aux doses cumulatives administrées. La cardiotoxicité associée à la mitoxantrone peut survenir avec des doses cumulatives moindres en présence aussi bien qu'en l'absence de facteurs de risque cardiaque.

Des cas de dysfonction cardiaque, y compris l'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), ont été signalés durant le traitement par mitoxantrone et après des mois ou des années. Le risque de cardiotoxicité augmente en proportion des doses cumulatives administrées. La mesure de la FEVG [par échocardiographie ou scintigraphie ventriculaire synchronisée (MUGA)] est recommandée avant l'administration de la première dose de mitoxantrone. Il est ensuite recommandé de réévaluer la FEVG dès le moindre signe ou symptôme d'insuffisance cardiaque congestive et avant l'administration de toute dose aux patients qui ont reçu une dose cumulative >100 mg/m².

On sait que, chez les patients cancéreux, l'ICC symptomatique affecte 2,6 % des sujets qui reçoivent une dose cumulative pouvant aller jusqu'à 140 mg/m². Lors d'essais oncologiques comparatifs, le taux de probabilité cumulative globale que survienne une diminution de modérée à sévère de la FEVG a été de 13 % avec cette dose. Ces manifestations cardiaques pourraient être plus courantes chez les patients qui ont déjà été traités au moyen d'anthracyclines ou d'anthracénone-diones, qui ont utilisé concomitamment d'autres médicaments cardiotoxiques, qui ont reçu au préalable ou simultanément de la radiothérapie à la région médiastinale/péricardique ou qui souffrent de maladie cardiaque évolutive ou silencieuse évoquant la possibilité d'un risque accru de cardiotoxicité chez ces sujets.

Étant donné le danger d'effets cardiaques possibles chez les patients qui ont déjà été traités au moyen de daunorubicine ou de doxorubicine, il faut déterminer le rapport bénéfices/risques du traitement par mitoxantrone chez ces patients avant de le débiter. L'insuffisance cardiaque congestive aiguë peut, à l'occasion, survenir chez des patients traités par mitoxantrone pour une LANL.

C'est pourquoi il est recommandé de surveiller tout signe de toxicité cardiaque chez ces patients et de les interroger au sujet de possibles symptômes d'insuffisance cardiaque avant d'instaurer le traitement. Il est en outre recommandé de procéder à des examens cardiaques réguliers chez les patients en tenant compte de leur degré respectif d'exposition à ces facteurs de risque cardiaque. Une faible proportion de rapports de biopsies endomyocardiques ont révélé des anomalies concordant avec une toxicité aux anthracyclines chez des patients traités par la mitoxantrone qui n'avaient encore jamais reçu d'anthracyclines.

La mitoxantrone n'a pas été approuvée pour le traitement de la sclérose en plaques. Par contre, les patients traités par mitoxantrone qui souffrent concomitamment de sclérose en plaques et qui atteignent une dose cumulative de 100 mg/m² devraient être examinés pour tout signe de toxicité cardiaque avant chaque dose subséquente. Les patients qui souffrent de sclérose en plaques ne devraient pas recevoir une dose cumulative excédant 100 mg/m². La maladie cardiovasculaire active ou silencieuse, l'administration antérieure ou concomitante de radiothérapie à la région médiastinale/péricardique, les traitements antérieurs au moyen d'autres anthracyclines ou anthracénone-diones ou l'emploi concomitant d'autres médicaments cardiotoxiques pourraient exacerber le risque de cardiotoxicité. La mort subite a été signalée dans la population atteinte de sclérose en plaques. Le lien de cause à effet avec l'administration de la mitoxantrone ne peut être écarté.

En temps normal, la mitoxantrone ne doit pas être administrée aux patients qui souffrent de sclérose en plaques et qui ont reçu une dose cumulative à vie >100 mg/m² ou à ceux qui présentent une FEVG <50 % ou une réduction cliniquement significative de leur FEVG.

Des anomalies de la fonction cardiaque peuvent s'observer chez les patients atteints de sclérose en plaques qui sont traités au moyen de la mitoxantrone.

Hématologique

Lorsque la mitoxantrone est utilisée à fortes doses (>14 mg/m² x 3 jours), une importante myélosuppression s'observe. Étant donné que la mitoxantrone, à quelque dose que ce soit, peut engendrer une myélosuppression (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**), elle doit être utilisée avec circonspection chez les patients qui manifestent un piètre état de santé général ou qui présentent déjà une myélosuppression d'une autre étiologie. Sauf pour le traitement de la leucémie non lymphocytaire aiguë, la mitoxantrone ne doit pas être administrée à des patients qui présentent au départ des numérations de leurs neutrophiles inférieures à 1 500 cellules/mm³. Du sang et des produits sanguins doivent être disponibles pour soutenir les patients lors de la période prévue d'hypoplasie médullaire et de myélosuppression marquée. On accordera un soin particulier au rétablissement hématologique complet avant d'entreprendre un traitement de consolidation (le cas échéant) et les patients doivent être surveillés de près durant cette phase.

On note une forte incidence de myélosuppression, principalement des leucocytes, qui requiert une surveillance hématologique étroite. Après les doses recommandées de mitoxantrone, la leucopénie est en général transitoire, atteignant son nadir environ 10 jours après l'administration du médicament et le rétablissement se produisant habituellement avant le 21^e jour. Parfois, une baisse des leucocytes à 1 500/mm³ peut s'observer après le traitement, mais la numération leucocytaire chute rarement sous les 1 000/mm³ avec la posologie recommandée. Pour surveiller l'apparition de la myélosuppression, et particulièrement de la neutropénie, qui peut être marquée et favoriser les infections, il est recommandé de procéder fréquemment à des numérations des cellules sanguines périphériques chez tous les patients traités par mitoxantrone. Les globules rouges et les plaquettes doivent être vérifiés, étant donné que leurs taux peuvent aussi chuter. La toxicité hématologique nécessite parfois une réduction de la dose, voire une suspension ou le report du traitement par mitoxantrone.

Il faut informer les patients des signes et symptômes associés à la myélosuppression.

Utilisés concomitamment avec d'autres antinéoplasiques et/ou de la radiothérapie, les inhibiteurs de la topoisomérase II, y compris la mitoxantrone, ont été associés à l'installation d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) et d'un syndrome myélodysplasique (SMD) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

La LMA secondaire a été signalée chez des patients cancéreux traités au moyen d'anthracyclines. La

mitoxantrone est un anthracènedione, un médicament qui leur est apparenté. L'apparition d'une leucémie secondaire rebelle est plus fréquente lorsque des anthracyclines sont administrées concomitamment avec des antinéoplasiques qui ciblent l'ADN, lorsque les patients ont reçu beaucoup d'agents cytotoxiques en prétraitement ou lorsque les doses d'anthracyclines ont été augmentées. Le risque cumulatif de développer une LMA liée au traitement est estimé à 1,1 % et 1,6 % après cinq et dix ans, respectivement, chez 1 774 patients atteints de cancer du sein qui ont reçu concomitamment de la mitoxantrone et d'autres agents cytotoxiques et de la radiothérapie.

Des rapports de pharmacovigilance après la mise en marché ont fait état de cas de leucémie aiguë, certains fatals, suite au traitement par mitoxantrone chez des patients atteints de sclérose en plaques.

Selon des données recueillies chez l'animal, si elle est utilisée en association avec d'autres antinéoplasiques, on peut s'attendre à une myélosuppression additive. Ce phénomène a été confirmé par les données d'essais cliniques disponibles sur les schémas d'association. Lorsque la mitoxantrone est utilisée dans le cadre de schémas d'association, il faut réduire la dose initiale de 2 à 4 mg/m² sous la dose normalement recommandée en monothérapie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Hépatique/biliaire/pancréatique

L'innocuité de la mitoxantrone n'a pas été établie chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Le traitement par mitoxantrone n'est pas recommandé chez les patients qui présentent des résultats anormaux à leurs tests de fonction hépatique parce que l'élimination de la mitoxantrone est ralentie en présence d'insuffisance hépatique et qu'aucune analyse de laboratoire ne permet de déterminer l'élimination du médicament et de guider ainsi les modifications posologiques.

La mitoxantrone ne doit pas être utilisée chez les grands insuffisants hépatiques (voir **CONTRE-INDICATIONS**) dont le statut fonctionnel laisse à désirer. Si le statut fonctionnel est favorable, la mitoxantrone peut être utilisée en posologie réduite sous surveillance étroite. L'élimination de la mitoxantrone est ralentie en présence d'insuffisance hépatique. Les grands insuffisants hépatiques (bilirubine >3,4 mg/dL) présentent une ASC plus de trois fois supérieure à celle des patients dont la fonction hépatique est normale lorsqu'ils reçoivent la même dose. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique.

Immunitaire

Les traitements d'immunisation risquent d'être inefficaces lorsqu'on les administre pendant un cycle de mitoxantrone. En général, il n'est pas recommandé d'administrer des vaccins à virus vivants. Si des patients reçoivent concomitamment des agents immunosuppresseurs et un vaccin, les réponses immunitaires sont faibles après la vaccination chez certains patients. La vaccination au moyen de vaccins à virus vivants peut donner lieu à de graves réactions, comme la gangrène vaccinale, la vaccine généralisée, voire la mort. Les patients qui reçoivent des agents immunosuppresseurs présentent une réaction immunologique atténuée à l'infection. Les infections systémiques doivent être traitées durant ou juste avant le début du traitement par mitoxantrone.

Rénal

La mitoxantrone peut colorer l'urine d'une teinte bleu-vert pendant 24 heures après son administration et les patients doivent être avisés de s'attendre à ce phénomène lors du traitement actif. Une coloration bleue réversible de la sclérotique a été signalée à deux reprises.

Populations particulières

Femmes enceintes : La mitoxantrone peut être nocive pour le fœtus lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte. Chez des rates traitées à raison de doses $\geq 0,1$ mg/kg (0,05 fois la dose recommandée chez l'être humain calculée en mg/m²), un faible poids à la naissance et un retard du développement rénal des fœtus ont été observés plus souvent. Chez des lapines traitées, une incidence accrue de mises bas prématurées a été observée avec des doses $\geq 0,01$ mg/kg (0,01 fois la dose recommandée chez l'être humain calculée en mg/m²). La mitoxantrone ne s'est pas révélée tératogène chez le lapin.

On ne dispose pas d'études adéquates et bien contrôlées sur les femmes enceintes. Si ce médicament

est utilisé durant la grossesse ou si la patiente devient enceinte alors qu'elle est sous traitement, elle doit être avisée du risque potentiel pour son fœtus. Les femmes fertiles doivent être avisées d'éviter de devenir enceintes. Les femmes biologiquement capables de devenir enceintes doivent subir un test de grossesse avant chaque dose et les résultats doivent être obtenus avant l'administration du médicament.

Femmes qui allaitent : La mitoxantrone est excrétée dans le lait maternel et des concentrations significatives (18,0 ng/mL) ont été signalées pendant 28 jours suivant la dernière dose. En raison du risque de réactions indésirables graves à la mitoxantrone chez les nourrissons, l'allaitement doit être cessé avant le début du traitement.

Surveillance et analyses de laboratoire

Il faut procéder à des formules sanguines complètes sériées, comprenant la numération plaquettaire, pendant un cycle de traitement et dès l'apparition du moindre signe ou symptôme d'infection. Des ajustements posologiques peuvent se révéler nécessaires selon les résultats de ces analyses (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Des tests de fonction hépatique doivent aussi être réalisés avant chaque cycle de traitement.

L'hyperuricémie peut survenir par suite de la lyse rapide des cellules tumorales par la mitoxantrone. Les taux d'acide urique sériques doivent être surveillés et un traitement hypo-uricémique doit être instauré avant le début du traitement antileucémique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables les plus souvent observés sont les nausées et les vomissements, bien que dans la majorité des cas, il s'agisse de phénomènes bénins (OMS catégorie 1) et transitoires. De l'alopécie peut survenir, mais est le plus souvent légère et réversible à l'arrêt du traitement.

Un certain degré de leucopénie est prévisible après les doses recommandées de mitoxantrone. L'agent étant administré tous les 21 jours, la suppression des leucocytes sous les 1 000/mm³ est rare. La leucopénie est habituellement transitoire, atteignant son nadir environ 10 jours après l'administration du médicament; le rétablissement s'observe habituellement dans les 21 jours suivants.

Des cas de LMA et de SMD secondaire ont été signalés après une chimiothérapie au moyen de divers inhibiteurs de l'ADN topoisomérase, y compris la mitoxantrone. Les caractéristiques de la LMA sont notamment une période de latence de < 3 ans, une brève période préleucémique et des anomalies cytogéniques non spécifiques, y compris chromosomiques.

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

Réactions indésirables au médicament déterminées au cours des essais cliniques

La thrombocytopenie peut survenir et l'anémie est plus rare. La myélosuppression peut être plus marquée et prolongée chez les patients qui ont reçu des doses de chimiothérapie ou de radiothérapie importantes par le passé ou chez les patients affaiblis.

Chez les patients leucémiques traités au moyen d'un seul cycle de 12 mg/m² i.v. par jour pendant cinq jours, les signes suivants de toxicité liée au médicament ont été observés : jaunisse ou hépatite modérée ou sévère chez 8 %, nausées et vomissements modérés chez 8 %, stomatite/mucosite modérée ou sévère chez 9 à 29 %, diarrhée chez 9 à 13 % et alopécie modérée ou sévère chez 11 %.

D'autres effets secondaires ont été signalés à l'occasion, notamment : réactions allergiques, anaphylactiques/anaphylactoides (y compris choc), douleur abdominale, aménorrhée, anorexie, constipation, diarrhée, dyspnée, fatigue, faiblesse, fièvre, changements de poids, œdème, saignement gastro-intestinal, stomatite/mucosite, infection, infection urinaire, infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, hypoplasie médullaire, granulocytopenie, neutropénie, hémorragie/ecchymose, saignement, anomalie de la formule leucocytaire, hépatotoxicité, néphrotoxicité, coloration bleu-vert de l'urine et effets secondaires neurologiques non spécifiques, dont somnolence, confusion, céphalées, anxiété et paresthésie. La nécrose tissulaire après extravasation a rarement été signalée.

Les effets cardiovasculaires qui n'ont eu qu'occasionnellement une portée clinique incluent : baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche [déterminée par échographie ou scintigraphie ventriculaire synchronisée (MUGA)], cardiomyopathie, changements à l'ECG, arythmie aiguë. L'insuffisance cardiaque congestive a été signalée. De tels cas ont, en général, bien répondu au traitement par digoxine et/ou diurétiques. Chez les patients leucémiques, on note une augmentation de la fréquence des incidents cardiaques; le cas échéant, le rôle direct du chlorhydrate de mitoxantrone dans ces cas est difficile à évaluer, étant donné que la plupart des patients avaient été préalablement traités au moyen d'anthracyclines et que leur cycle d'antinéoplasique est souvent compliqué par la présence d'anémie, de fièvre, de septicémie et par l'administration de liquides intraveineux. La bradycardie sinusale, l'infarctus du myocarde et l'hypotension ont été signalés à l'occasion. Parmi les effets dermatologiques, mentionnons l'extravasation au point de perfusion, qui peut entraîner de l'érythème, de l'œdème, de la douleur, une brûlure, une éruption cutanée et/ou une coloration bleue de la peau. L'extravasation peut donner lieu à une nécrose tissulaire nécessitant un débridement ou une greffe cutanée. La phlébite a aussi été signalée au point de perfusion.

Effets indésirables peu courants au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les effets moins courants sont entre autres le syndrome de lyse tumorale (caractérisé par l'hyperuricémie, l'hyperkaliémie, l'hyperphosphatémie et l'hypocalcémie), observé rarement durant la chimiothérapie par mitoxantrone seule, et durant une chimiothérapie d'association; une pigmentation des ongles avec onycholyse et une coloration bleue réversible de la sclérotique.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Des résultats d'analyses de laboratoire anormaux ont été rarement rapportés, par exemple, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, de créatinine sérique et d'azote uréique sanguin (avec rapports occasionnels de grave dysfonction hépatique chez les patients leucémiques).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

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 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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**.)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ATTENTION

La Mitoxantrone injectable, USP est un médicament puissant qui ne doit être utilisé que par des médecins qui connaissent bien l'emploi des agents antinéoplasiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il faut vérifier la formule sanguine à intervalles fréquents avant, durant et après le traitement. La surveillance cardiaque est à conseiller chez les sujets qui ont déjà reçu des anthracyclines, de la radiothérapie à la région médiastinale ou qui souffrent déjà de maladie cardiaque.

Généralités

Précautions durant la préparation et l'administration

- La mitoxantrone injectable ne doit jamais être administrée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intra-artérielle. Des cas de neuropathies locales et régionales, certaines irréversibles, ont été signalés après l'injection intra-artérielle. Une atteinte tissulaire locale sévère peut survenir en cas d'extravasation durant l'adminis-

tration (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

- La mitoxantrone injectable ne doit pas être injectée par injection intrathécale.
L'administration intrathécale peut provoquer une lésion sévère entraînant des séquelles permanentes. Des cas de neuropathie et de neurotoxicité centrale et périphérique ont été rapportés après l'injection intrathécale. Ces cas ont inclus : convulsions ayant entraîné le coma et séquelles neurologiques sévères, et paralysie accompagnée de dysfonction intestinale et vésicale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Durant l'administration, il faut veiller à éviter toute extravasation.
Il faut veiller à éviter l'extravasation au point de perfusion et éviter tout contact de la mitoxantrone avec la peau, les muqueuses ou les yeux. Dès le moindre signe ou symptôme d'extravasation, notamment brûlure, douleur, prurit, érythème, œdème, coloration bleue ou ulcération, l'injection ou la perfusion doit être immédiatement cessée et reprise dans une autre veine en amont du point d'insertion précédent ou dans l'autre bras.
Durant l'administration intraveineuse de mitoxantrone injectable, l'extravasation peut s'observer avec ou sans les sensations typiques de picotements ou de brûlure, et même si on observe un retour sanguin à l'aspiration de l'aiguille de perfusion. Si l'on observe ou soupçonne une extravasation sous-cutanée, il est recommandé d'appliquer, par intermittence, des vessies de glace sur la région où elle s'est produite et de surélever le membre affecté. En raison de la nature progressive des réactions causées par l'extravasation, la région concernée doit être examinée souvent et il faut obtenir une consultation en chirurgie sans tarder dès le moindre signe de réaction locale. Le site où s'est produite l'extravasation doit être surveillé étroitement pour tout signe de nécrose ou de phlébite qui pourrait aussi nécessiter une intervention médicale.
- La mitoxantrone injectable ne doit pas être mélangée à une perfusion renfermant de l'héparine puisqu'un précipité pourrait se former. À cause de l'absence de données de compatibilité spécifiques, il est recommandé de ne pas mélanger la mitoxantrone injectable avec d'autres médicaments dans une même perfusion.

Posologie recommandée et modifications posologiques

Cancer du sein, lymphome, hépatome : La posologie initiale recommandée pour l'utilisation de la mitoxantrone injectable en monothérapie est de 14 mg/m² de surface corporelle administrée en une dose intraveineuse simple qui peut être répétée tous les 21 jours. Une dose initiale moindre (12 mg/m² ou moins) est recommandée chez les patients dont les réserves médullaires sont insuffisantes en raison d'un traitement antérieur ou d'un piètre état de santé général.
Les modifications posologiques et le moment de la dose subséquente doivent être établis selon le jugement clinique, en fonction du degré et de la durée de myélosuppression. Si après 21 jours la formule leucocytaire et la numération plaquettaire sont remontées à des taux adéquats, on peut en général répéter la même dose. Le tableau suivant donne un aperçu de la posologie selon le degré de myélosuppression :

Nadir leucocytaire et plaquettaire	Temps de récupération	Dose suivante
Si nadir leucocytaire > 1 500 et nadir plaquettaire > 50 000	Récupération ≤ 21 jours	Répéter la dose précédente ou augmenter de 2 mg/m ² si la myélosuppression n'est pas jugée adéquate.
Si nadir leucocytaire > 1 500 et nadir plaquettaire > 50 000	Récupération > 21 jours	Suspendre jusqu'à récupération, puis répéter la dose précédente.
Si nadir leucocytaire < 1 500 ou nadir plaquettaire < 50 000	Toute durée	Réduire de 2 mg/m ² comparativement à dose précédente après récupération.
Si nadir leucocytaire < 1 000 ou nadir plaquettaire < 25 000	Toute durée	Réduire de 4 mg/m ² comparativement à la dose précédente après récupération.

Traitement d'association pour le cancer du sein et le lymphome :

La mitoxantrone a été administrée dans divers schémas d'association avec les agents cytotoxiques suivants pour le traitement du cancer du sein et des lymphomes : cyclophosphamide, fluorouracil, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate (dose standard ou 200 mg/m² avec leucovorine en chimiothérapie de sauvetage) et glucocorticostéroïdes. À titre d'indication, la dose initiale de mitoxantrone utilisée avec d'autres agents myélosuppresseurs doit être de 2 à 4 mg/m² inférieure aux doses recommandées en monothérapie; les doses subséquentes dépendent du degré et de la durée de la myélosuppression.

Posologie chez les patients en rechute de leucémie aiguë : La posologie recommandée pour l'induction est de 12 mg/m² de surface corporelle, administrée par injection intraveineuse quotidienne simple pendant cinq jours consécutifs (totalisant 60 mg/m²).

Lors des études cliniques sur une posologie de 12 mg/m² par jour pendant cinq jours, les patients qui ont obtenu une rémission complète y sont arrivés à la suite d'un premier cycle d'induction.

La ré-induction lors d'une rechute peut être tentée avec la mitoxantrone à la même posologie recommandée de 12 mg/m² par jour pendant cinq jours.

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

La mitoxantrone a été utilisée avec succès avec la cytosine arabinoside pour le traitement des patients atteints de leucémie aiguë non lymphocytaire en première et en seconde intention.

Pour l'induction, la posologie recommandée est de 10 à 12 mg/m² de mitoxantrone pendant trois jours (jours 1 à 3) et de 100 mg/m² de cytosine arabinoside pendant sept jours (cette dernière étant administrée sous forme de perfusion continue de 24 heures, des jours 1 à 7).

Si un second cycle est indiqué, il est recommandé d'administrer la même association au même niveau posologique quotidien, la mitoxantrone étant administrée pendant deux jours seulement et la cytosine arabinoside, pendant cinq jours seulement.

En cas de toxicité non hématologique sévère ou menaçant le pronostic vital lors du premier cycle d'induction, le second cycle d'induction doit être reporté jusqu'à l'élimination des signes de toxicité (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Le traitement de consolidation, qui a été utilisé dans le cadre de deux essais multicentriques randomisés d'envergure, se compose de mitoxantrone à 12 mg/m², administrée en perfusion intraveineuse quotidienne pendant deux jours (jours 1 et 2), et de cytarabine à 100 mg/m² pendant cinq jours, administrée en perfusion sur 24 heures, des jours 1 à 5. Le premier cycle a été administré environ six semaines après le dernier cycle d'induction. Le second a généralement été administré quatre semaines après le premier. Une myélosuppression marquée s'est produite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour des renseignements avant d'administrer le produit).

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques. L'expérience est limitée auprès de cette population. Par contre, des rémissions complètes ont été observées avec la mitoxantrone en monothérapie à une posologie de 8 mg/m² par jour pendant cinq jours.

On ne dispose pas de données suffisantes au sujet des insuffisants hépatiques pour pouvoir formuler des recommandations quant aux modifications de doses chez cette population.

Administration

La solution de mitoxantrone injectable doit être diluée à au moins 50 mL avec du chlorure de sodium injectable, USP ou du dextrose injectable à 5 %, USP. Cette solution doit être injectée lentement par voie i.v., en au moins trois à cinq minutes, dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse continue de chlorure de sodium injectable, USP ou de dextrose injectable à 5 %, USP. La tubulure doit préférentiellement être installée dans une veine de gros calibre. Si possible, éviter les veines au niveau des articulations ou de membres affectés par un problème de drainage veineux ou lymphatique. En cas d'extravasation, l'administration doit être cessée immédiatement et reprise dans une autre veine. Les propriétés non vésicantes de la mitoxantrone injectable réduisent le risque de réaction grave après l'extravasation; par contre, des cas de nécrose tissulaire ont été signalés, quoique rarement.

La mitoxantrone injectable doit être administrée par des personnes qui connaissent bien l'utilisation des antinéoplasiques.

On recommande l'utilisation d'une aiguille de calibre 20 ou de plus petit calibre. Les doses doivent être prélevées au moyen d'une légère pression négative. Il faut faire preuve de prudence lors de la manipulation et de la préparation des solutions de mitoxantrone injectable et le port de lunettes de sécurité, de gants et autres vêtements protecteurs est recommandé (voir **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**).

Comme tout produit à usage parentéral, les mélanges de solutions intraveineuses doivent être inspectés pour en vérifier la limpidité et dépister la présence de particules, de précipités, de coloration anormale ou de fuites avant leur administration, dans la mesure où les solutions et leur contenant le permettent. Les solutions troubles présentant des particules, des précipités, une décoloration ou une fuite ne doivent pas être administrées.

Administration intrapéritonéale : La mitoxantrone a été administrée par voie intrapéritonéale dans les cas d'ascite maligne associée au cancer du sein ou aux cancers gynécologiques pelviens avancés.

SURDOSAGE

On ne connaît aucun antidote spécifique à la mitoxantrone. Des surdosages accidentels ont été signalés. Certains patients ayant reçu une injection simple en bolus de 140 à 180 mg/m² sont décédés par suite de leucopénie sévère accompagnée d'infection. Des mesures de soutien hématologiques et antibiothérapeutiques peuvent être nécessaires lors de périodes prolongées d'hypoplasie médullaire.

Bien que les patients atteints d'insuffisance rénale sévère n'aient pas fait l'objet d'études, la mitoxantrone se lie fortement aux tissus et il est peu probable que son effet thérapeutique ou que sa toxicité soient modifiés par la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Bien que son mode d'action n'ait pas été déterminé, la mitoxantrone est un agent ADN-réactif. Elle provoque des aberrations nucléaires lors de la dispersion chromosomique dans les cultures cellulaires (lignée de cancer du côlon humain) et elle est un puissant inhibiteur de la synthèse de l'ARN et de l'ADN. Sur une base équimolaire, comparée à la doxorubicine, la mitoxantrone inhibe sept fois plus la fixation de la ³H-uridine et quatre fois plus celle de la ³H-thymidine par les cellules L5178Y du lymphome murin *in vitro*.

La mitoxantrone inhibe la topoisomérase II de l'ADN, une enzyme nucléaire essentielle à la modulation de la topologie de l'ADN au cours de plusieurs processus cellulaires, comme la réplication de l'ADN et la ségrégation chromosomique.

Pharmacodynamie

La mitoxantrone fait augmenter l'espérance de vie et le nombre de survivants à long terme chez les souris atteintes de leucémie P388 et L1210, de mélanome B16 ou de tumeurs cancéreuses solides du côlon (26). Elle agit par voie intrapéritonéale, sous-cutanée et intraveineuse chez la souris, mais son activité par voie orale n'a pas été démontrée.

Pharmacocinétique

La mitoxantrone est rapidement éliminée du plasma; elle est dotée d'une longue demi-vie, et offre une importante distribution tissulaire chez l'animal et chez l'être humain. Elle est excrétée principalement dans la bile. Elle se fixe peu au niveau du cerveau, de la moelle épinière et du liquide céphalo-rachidien, ce qui indique qu'elle ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique à un degré appréciable.

Toutes les études pharmacocinétiques indiquent que l'absorption, l'élimination et la distribution tissulaires sont à peu près les mêmes chez le rat, le chien et le singe que chez l'être humain. Lors d'essais cliniques, un examen des patients effectué après l'administration i.v. de 12 mg/m² (0,35 mg/kg) de ¹⁴C-mitoxantrone a révélé une élimination plasmatique rapide, une longue demi-vie d'élimination et des concentrations tissulaires persistantes. Les données cliniques publiées indiquent aussi que la mitoxantrone se fixe rapidement aux tissus et qu'elle en est libérée lentement.

La mitoxantrone est rapidement et largement distribuée aux organes chez le rat, le chien et le singe; la distribution est indépendante de la dose.

Des études visant à déterminer le degré de métabolisme et l'identité des métabolites de la mitoxantrone sont en cours.

Les paramètres pharmacocinétiques de la mitoxantrone, étudiés de manière plus approfondie chez le rat, révèlent une demi-vie d'élimination de 12 jours, un volume final de distribution de 392 L/kg et des taux d'élimination de 15,8, 1,7 et 14,1 mL/min/kg, pour les compartiments plasmatique total, rénal et non rénal, respectivement.

Chez le rat, le chien et le singe, 10 jours après l'administration i.v. d'une dose simple de ¹⁴C-mitoxantrone, de 65 à 85 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans les excréta; de 80 à 90 % de la radioactivité récupérée a été excrétée dans les fèces et de 10 à 20 % dans l'urine.

Populations et maladies particulières

Insuffisance hépatique : La clairance de la mitoxantrone est ralentie en présence d'insuffisance hépatique. Les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique sévère (bilirubine >3,4 mg/dL) présentent une ASC plus de trois fois supérieure à celle des patients dont la fonction hépatique est normale et qui reçoivent la même dose. Les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique doivent être traités avec prudence et des ajustements posologiques peuvent être requis. La mitoxantrone ne doit pas être administrée aux grands insuffisants hépatiques (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

CONSERVATION ET STABILITÉ

La Mitoxantrone injectable, USP doit être conservée entre 15 et 25 °C.

Après la préparation de la perfusion, la solution diluée doit être conservée à la température ambiante et utilisée dans les 24 heures. Toute portion de la solution originale restant dans la fiole doit être jetée. **Remarque : Tout comme les solutions originales, les dilutions ne doivent pas être congelées.**

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Directives pour l'utilisation sécuritaire par le personnel hospitalier

Les personnes qui entrent en contact avec des anti-neoplasiques ou qui travaillent dans des secteurs où ces médicaments sont utilisés pourraient être exposées à des particules de ces agents présentes dans l'air ou par contact direct avec des objets contaminés. On peut atténuer les risques pour la santé en se conformant aux protocoles des établissements, aux directives publiées et aux règles locales en matière de préparation, d'administration, de transport et d'élimination des médicaments dangereux. La nécessité ou le bien-fondé de la totalité des mesures recommandées dans ces directives ne font toutefois pas l'unanimité.

Manipulation :

1. La préparation des solutions antinéoplasiques doit être effectuée sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de biosécurité – classe II).
2. Le personnel chargé de préparer les solutions de mitoxantrone doit porter des gants de PVC, des lunettes de sécurité et autres vêtements protecteurs, tels que blouses et masques jetables.
3. Le personnel régulièrement chargé de la préparation et de la manipulation des antinéoplasiques doit subir des analyses sanguines deux fois l'an.

Élimination :

1. Éviter tout contact avec la peau et toute inhalation de particules présentes dans l'air en utilisant des gants de PVC et des blouses et masques jetables.
2. Les aiguilles, les seringues, les fioles, les ampoules et autres fournitures qui sont entrées en contact avec la mitoxantrone doivent toutes être mises à part dans des sacs de plastique scellés et identifiés comme déchets dangereux. Incinérer à 1 000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser s'ils sont trop hermétiques.
3. À défaut d'être incinérée, la mitoxantrone doit être détoxifiée par l'ajout de 5,5 parties en poids d'hypochlorite de calcium pour 1 partie (en poids) de chlorhydrate de mitoxantrone dans 13 parties (en poids) d'eau. L'hypochlorite de calcium doit être

ajouté **graduellement** et l'opération doit se faire dans un endroit suffisamment ventilé, étant donné que du chlore gazeux est libéré.

Fioles :

Préparer une quantité suffisante d'hypochlorite de calcium (p. ex., ajouter 43,5 g d'hypochlorite de calcium à 100 mL d'eau*). Aspirer la solution de mitoxantrone injectable qui reste dans la fiole à l'aide d'une seringue hypodermique. Ajouter lentement la solution d'hypochlorite de calcium préparée, préférablement sous une hotte à vapeur chimique ou une enceinte de biosécurité – de classe II. Ajouter la quantité appropriée de solution d'hypochlorite de calcium à la fiole pour détoxifier le médicament restant.

Prélever la solution et la jeter dans le système d'égout avec de l'eau courante. Disposer des fioles détoxifiées de manière sécuritaire.

Aiguilles, seringues, fournitures jetables et non jetables :

Rincer les fournitures avec une quantité appropriée de solution d'hypochlorite de calcium (43,5 g par 100 mL d'eau*). Jeter la solution dans le système d'égout avec de l'eau courante et disposer des fournitures jetables de manière sécuritaire. Laver à fond les fournitures non jetables dans de l'eau savonneuse.

Déversement/contamination :

Porter des gants, un masque et des vêtements protecteurs. Placer le matériel répandu dans un contenant approprié (c.-à-d., une boîte de carton pour le verre brisé), puis dans un sac de polyéthylène; éponger le reste avec des compresses de gaze ou des serviettes; laver la zone à l'eau et absorber à nouveau avec de la gaze ou des serviettes et placer dans le sac; sceller, doubler le sac et l'identifier comme déchet dangereux. Jeter les déchets à l'incinérateur ou utiliser d'autres méthodes approuvées pour les déchets dangereux. Le personnel chargé du nettoyage doit se laver à l'eau savonneuse.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

La Mitoxantrone injectable, USP est fournie sous forme de solution aqueuse stérile, renfermant du chlorhydrate de mitoxantrone équivalant à 2 mg/mL de base libre de mitoxantrone avec 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 inertes. Le produit ne renferme aucun agent de conservation antibactérien. Fioles uniservices. Jeter toute portion inutilisée. Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

Présentation des formes posologiques

La Mitoxantrone injectable, USP pour injection intraveineuse est fournie en solution aqueuse stérile à une concentration équivalente à 2 mg de base libre de mitoxantrone par mL et elle est offerte en fioles dans le format suivant :

C132010 Fioles uniservices de 10 mL contenant 20 mg de mitoxantrone (base libre)/10 mL de solution (2 mg/mL). Conditionnement individuel.

Des fioles de verre renfermant 10 mL d'une solution limpide bleu foncé.

*L'équipement de sécurité approprié comme des lunettes de sécurité et des gants doivent être portés dès que l'on manipule une solution d'hypochlorite de calcium en raison de sa nature corrosive.