

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 28/02/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MITOXANTRONE ACCORD 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mitoxantrone..... 2 mg

Sous forme de chlorhydrate de mitoxantrone.

Pour 1 ml de solution à diluer pour perfusion.

1 flacon de 5 ml de solution à diluer pour perfusion contient 10 mg mitoxantrone (sous forme de chlorhydrate).

1 flacon de 10 ml de solution à diluer pour perfusion contient 20 mg de mitoxantrone (sous forme de chlorhydrate).

1 flacon de 15 ml de solution à diluer pour perfusion contient 30 mg mitoxantrone (sous forme de chlorhydrate).

Excipient :

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 0,148 mmol de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution bleu foncé, pH compris entre 3,0 et 4,5 et osmolalité comprise entre 250 et 300 mOsmol/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

MITOXANTRONE ACCORD est indiqué pour le traitement du cancer du sein métastatique.

MITOXANTRONE ACCORD est indiqué pour le traitement du lymphome non hodgkinien.

MITOXANTRONE ACCORD est indiqué pour le traitement de la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) chez l'adulte.

En association à d'autres agents anticancéreux, MITOXANTRONE ACCORD est indiqué dans le traitement d'induction de la rémission dans la leucémie myéloïde chronique chez les patients en crise blastique.

En association aux corticoïdes, MITOXANTRONE ACCORD est indiqué pour le traitement palliatif (par ex. soulagement des douleurs) dans le cancer de la prostate avancé résistant à la castration.

MITOXANTRONE ACCORD est indiqué pour le traitement des patients présentant une sclérose en plaques récurrente très active associée à une invalidité d'évolution rapide lorsqu'il n'existe aucune autre option thérapeutique (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

MITOXANTRONE ACCORD doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de l'utilisation des agents de chimiothérapie cytotoxiques.

Adultes et patients âgés

Cancer du sein métastatique, lymphome non hodgkinien:

Monothérapie:

La dose initiale recommandée de mitoxantrone en monothérapie est de 14 mg/m² de surface corporelle, administrée en une seule dose intraveineuse, pouvant être réadministrée à intervalles de 21 jours. Chez les patients ayant une dépression médullaire, par exemple à la suite d'une chimiothérapie antérieure ou en cas de mauvais état de santé général, une dose de départ plus faible (12 mg/m² ou moins) est recommandée.

Les ajustements de doses et le calendrier des administrations suivantes doivent être déterminés sur la base de l'évaluation clinique, en fonction de la gravité et de la durée de la myelosuppression. Pour les cycles suivants, la dose précédente peut généralement être réadministrée si les nombres de leucocytes et de thrombocytes sont retournés à des valeurs normales après 21 jours.

Le tableau ci-dessous est un guide pour l'ajustement de la dose dans le traitement du cancer du sein avancé et du lymphome non-hodgkinien, sur la base du nadir hématologique (habituellement 10 jours après l'administration).

Nadir de leucocytes et de plaquettes	Délai de récupération	Administration suivante après récupération hématologique
Si le nadir de leucocytes > 1500 μ l et le nadir de plaquettes > 50000 μ l	Récupération \leq 21 jours	Répéter la dose précédente.
Si le nadir de leucocytes > 1500 μ l et le nadir de plaquettes > 50000 μ l	Récupération > 21 jours	Attendre la récupération puis administrer la même dose que la précédente.
Si le nadir de leucocytes < 1500 μ l ou le nadir de plaquettes > 50000 μ l	Indéterminé	Réduire la dose précédente de 2 mg/m ² après récupération
Si le nadir de leucocytes < 1000 μ l ou le nadir de plaquettes > 25000 μ l	Indéterminé	Réduire la dose précédente de 4 mg/m ² après récupération

Traitement en combinaison :

La mitoxantrone a été administrée en tant que composant d'un traitement combiné. Dans les cas de cancer du sein métastatique, l'association de la mitoxantrone avec d'autres agents cytotoxiques, y compris le cyclophosphamide et le 5-fluoro-uracile ou le méthotrexate et la mitomycine C, s'est avérée efficace.

La mitoxantrone a également été utilisée dans diverses associations de médicaments pour le lymphome non hodgkinien ; les données actuelles étant limitées, il n'est pas possible de recommander des schémas thérapeutiques spécifiques.

La mitoxantrone s'est avérée efficace en association à d'autres médicaments, à des doses initiales allant de 7-8 à 10-12 mg/m², selon l'association et la fréquence utilisées.

A titre indicatif, en chimiothérapie lorsque la mitoxantrone est utilisée en association avec un autre agent myelosuppresseur, la dose initiale de mitoxantrone doit être réduite de 2 à 4 mg/m² par rapport à la dose recommandée en monothérapie; les administrations suivantes, telles que présentées dans le tableau ci-dessus, dépendent du degré et de la durée de la myélosuppression.

La leucémie aiguë myéloblastique:

Traitement en monothérapie des cas de récurrence :

La dose recommandée pour une induction de la rémission est de 12 mg/m² administrée en une dose intraveineuse unique par jour pendant 5 jours consécutifs (un total de 60 mg/m²). Dans les études cliniques avec une dose de 12 mg/m² par jour pendant 5 jours, les patients ayant obtenu une rémission complète l'ont l'eue à la suite du premier traitement d'induction.

Traitement en combinaison:

Pour l'induction, la posologie recommandée est de 12 mg/m² de mitoxantrone par jour pendant les 3 premiers jours, administrés par perfusion intraveineuse, et 100 mg/m² de cytarabine pendant 7 jours, administrés par perfusion continue sur 24 heures, pendant les 7 premiers jours.

La plupart des rémissions complètes surviennent après le traitement d'induction initial. En cas de réponse anti-leucémique incomplète, il est possible d'administrer un deuxième traitement d'induction par la mitoxantrone, administrée pendant 2 jours, et par la cytarabine, administrée pendant 5 jours, en utilisant les mêmes posologies quotidiennes que précédemment. Si une toxicité non hématologique sévère ou potentiellement mortelle est observée pendant le premier traitement d'induction, le deuxième traitement d'induction devra être suspendu jusqu'à la résolution de cette toxicité.

Un traitement de consolidation, qui a été utilisé lors de deux grandes études randomisées multicentriques, consiste en l'administration de mitoxantrone 12 mg/m² jour en perfusion intraveineuse aux jours J1 et J2, et de cytarabine, 100 mg/m² pendant 5 jours, en perfusion continue sur 24 heures aux jours J1 à J5. Le premier traitement a été administré 6 semaines environ après le dernier traitement d'induction ; le deuxième a été généralement administré 4 semaines après le premier.

Un traitement unique constitué de mitoxantrone 6 mg/m² administrée en bolus intraveineux (IV), d'étoposide 80 mg/m² administré par voie intraveineuse pendant une période d'1 heure et de cytarabine (Ara-C) 1 g/m² administrée par voie intraveineuse pendant une période de 6 heures par jour pendant 6 jours (MEC) a présenté une activité anti-leucémique en tant que traitement de sauvetage pour une LAM réfractaire.

Traitement de la crise blastique dans la leucémie myéloïde (chronique)

Administration d'une dose unique en cas de récurrence

La posologie recommandée en cas de récurrence est de 10 à 12 mg/m² de surface corporelle, administrés sous la forme d'une dose intraveineuse journalière unique pendant 5 jours consécutifs (total de 50 à 60 mg/m²).

Cancer avancé de la prostate résistant à la castration

D'après les données tirées de deux études comparant la mitoxantrone plus corticoïdes aux corticoïdes en monothérapie, la posologie de mitoxantrone recommandée est de 12 à 14 mg/m² administrés en perfusion intraveineuse courte à intervalles de 21 jours, en association à une administration orale de faibles doses de corticoïdes.

Les patients cancéreux qui ont reçu des doses cumulées de 140 mg/m², soit en monothérapie soit en association à d'autres agents de chimiothérapie, avaient une probabilité cumulée de 2,6 % de présenter une insuffisance cardiaque congestive clinique. Il est donc impératif de surveiller attentivement ces patients afin de détecter tout signe de toxicité cardiaque et de les interroger concernant tout symptôme éventuel d'insuffisance cardiaque avant l'instauration du traitement et pendant celui-ci.

Sclérose en plaques

Le traitement par la mitoxantrone doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de l'utilisation des agents de chimiothérapie cytotoxiques pour le traitement de la sclérose en plaques.

Ce traitement ne doit être utilisé qu'après évaluation du rapport bénéfices / risques, en ce qui concerne particulièrement les risques hématologiques et cardiaques (voir rubrique 4.4).

Le traitement ne doit pas être instauré chez des patients qui ont reçu un traitement antérieur par la mitoxantrone.

La posologie recommandée de mitoxantrone est généralement de 12 mg/m² de surface corporelle administrés en perfusion intraveineuse de courte durée (5 à 15 minutes environ), qui peut être répétée tous les 1-3 mois. La dose cumulée maximale sur la vie entière ne doit pas dépasser 72 mg/m² (voir rubrique 5.1).

Si la mitoxantrone est administrée de façon répétée, les ajustements posologiques doivent être déterminés en fonction de la sévérité et de la durée de l'aplasie médullaire.

Formule sanguine dans les 21 jours après la perfusion de mitoxantrone :

Signes et symptômes d'infection et formule sanguine de grade 3 (OMS) : dose suivante à 10 mg/m²

Signes et symptômes d'infection et formule sanguine de grade 4 (OMS) : dose suivante à 8 mg/m²

Formule sanguine 7 jours avant la perfusion de mitoxantrone

Signes et symptômes d'infection et formule sanguine de grade 1 (OMS) : dose suivante à 9 mg/m²

Signes et symptômes d'infection et formule sanguine de grade 2 (OMS) : dose suivante à 6 mg/m²

Signes et symptômes d'infection et formule sanguine de grade 3 ou 4 (OMS) : arrêt du traitement

En cas de toxicités non hématologiques de grade 2 ou 3 (OMS), la dose suivante doit être ajustée à 10 mg/m² ; en cas de toxicité non hématologique de grade 4, le traitement doit être arrêté.

Populations particulières

Patient âgé

Généralement, la sélection de la dose pour un patient âgé doit être instaurée à l'extrémité inférieure de la plage posologique, de manière à refléter la plus grande fréquence de cas présentant une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, et de maladie concomitante ou de traitement par d'autres médicaments.

Insuffisance rénale:

La sécurité d'emploi de la mitoxantrone chez les patients insuffisants rénaux n'a pas été établie. La mitoxantrone doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients.

Insuffisance hépatique:

La sécurité d'emploi de la mitoxantrone chez les patients insuffisants hépatiques n'a pas été établie. Un ajustement de la posologie peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique, car la clairance de la mitoxantrone est réduite en cas d'insuffisance hépatique. Les données sont insuffisantes pour permettre d'apporter des recommandations en matière d'ajustement posologique. Les analyses de laboratoire ne permettent pas de prédire la clairance de la substance active ni les ajustements posologiques (voir rubrique 5.2).

Enfants et adolescents

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la mitoxantrone n'ont pas été déterminées chez les patients pédiatriques. Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la mitoxantrone dans la population pédiatrique.

Mode d'administration

Administration intraveineuse uniquement.

MITOXANTRONE ACCORD doit être lentement injecté dans une perfusion intraveineuse continue de solution saline isotonique ou de solution de glucose à 5 % sur une période d'au moins 3 à 5 minutes. La tubulure doit être de préférence introduite dans une veine de gros calibre. Il convient si possible d'éviter d'administrer la perfusion au niveau des articulations ou au niveau des extrémités qui présentent des problèmes de drainage lymphatique ou veineux.

MITOXANTRONE ACCORD peut aussi être administré en perfusion courte (15 à 30 minutes), dilué dans 50 à 100 ml de solution saline isotonique ou de solution de glucose à 5 %.

MITOXANTRONE ACCORD ne doit pas être administré par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intra-artérielle. Des lésions tissulaires localisées sévères peuvent se produire en cas d'extravasation pendant l'administration. Ce médicament ne doit pas non plus être administré par voie intrathécale.

L'administration doit être immédiatement interrompue en cas de signes d'extravasation tels que sensation de brûlure, douleur, prurit, érythème, gonflement, coloration bleutée de la peau ou ulcération (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, y compris les sulfites qui peuvent être produits au cours de la fabrication de la mitoxantrone.

La mitoxantrone est contre-indiquée chez les femmes qui allaitent leur enfant (voir rubriques 4.4 et 4.6).

La mitoxantrone ne doit pas être utilisée dans le traitement de la sclérose en plaques chez les femmes enceintes (voir rubriques 4.4 et 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

La mitoxantrone doit être administrée lentement dans une perfusion intraveineuse continue. Elle ne doit pas être administrée par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intra-artérielle. Quelques cas de neuropathie locale/régionale, dont certains irréversibles, ont été rapportés après l'injection intra-artérielle. Des lésions tissulaires localisées sévères peuvent se produire en cas d'extravasation pendant l'administration. À ce jour, seuls des cas isolés de réactions localisées sévères (nécroses) ont été décrits en raison d'une extravasation. La mitoxantrone ne doit pas être administrée par injection intrathécale. L'administration intrathécale peut provoquer des lésions sévères avec séquelles permanentes. Plusieurs cas de neuropathies et de neurotoxicités, centrales et périphériques, ont été rapportés après une injection intrathécale. Il s'agissait notamment de cas dans lesquels cette administration avait entraîné des convulsions évoluant vers un coma et des conséquences neurologiques sévères, et une paralysie avec dysfonctionnement intestinal et de la vessie.

Fonction cardiaque

Une toxicité myocardique, se manifestant dans sa forme la plus sévère par une insuffisance cardiaque congestive (ICC) potentiellement irréversible et fatale, peut se produire soit pendant le traitement par la mitoxantrone ou plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Ce risque augmente avec le cumul des doses. Des patients cancéreux qui avaient reçu des doses cumulées de 140 mg/m² soit en monothérapie, soit en association à d'autres produits de chimiothérapie, avaient un taux de probabilité cumulé de 2,6 % de présenter une insuffisance cardiaque congestive clinique. Lors d'études oncologiques comparatives, le taux de probabilité cumulée totale de diminutions légères ou modérées de la FEVG à cette dose était de 13 %.

Une pathologie cardiovasculaire active ou dormante, une radiothérapie antérieure ou concomitante dans la région médiastinale/péricardique, un traitement antérieur par d'autres anthracyclines ou anthracènediones, ou l'utilisation concomitante d'autres médicaments cardiotoxiques, peut augmenter le risque de toxicité cardiaque. Il est recommandé d'évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par échocardiogramme ou angiographie isotopique MUGA (ventriculographie scintigraphie par la méthode « multigated ») avant l'administration de la dose initiale de mitoxantrone aux patients cancéreux. Chez les patients cancéreux, il convient de surveiller attentivement la fonction cardiaque pendant le traitement. Il est recommandé d'évaluer la FEVG à intervalles réguliers et/ou en cas d'apparition de signes ou symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. Une cardiotoxicité peut survenir à n'importe quel moment au cours du traitement par la mitoxantrone, et ce risque augmente avec les doses cumulées. Une toxicité cardiaque peut se produire à des doses cumulées plus faibles de mitoxantrone, indépendamment de la présence éventuelle de facteurs de risque cardiaque.

Compte tenu du risque potentiel d'effets cardiaques chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par daunorubicine ou doxorubicine, il convient de déterminer le rapport risques/bénéfices du traitement par la mitoxantrone chez ces patients avant de commencer le traitement.

Une insuffisance cardiaque congestive aiguë peut occasionnellement se produire chez les patients traités par la mitoxantrone pour une leucémie aiguë myéloblastique.

Ce problème a également été rapporté chez des patients atteints de sclérose en plaques traités par la mitoxantrone. Des modifications cardiaques fonctionnelles peuvent se produire chez les patients atteints de la sclérose en plaques traités par la mitoxantrone. L'évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) par échocardiogramme ou par MUGA est recommandée avant l'administration de la dose initiale de mitoxantrone et avant chaque dose chez les patients atteints de la sclérose en plaques, et une fois par an pendant une période pouvant aller jusqu'à 5 ans après la fin du traitement. Une cardiotoxicité peut survenir à n'importe quel moment au cours du traitement par la mitoxantrone, et ce risque augmente avec les doses cumulées. Une toxicité cardiaque peut se produire à des doses cumulées plus faibles de mitoxantrone, indépendamment de la présence éventuelle de facteurs de risque cardiaque. Normalement, les patients souffrant de sclérose en plaques ne doivent pas recevoir de dose cumulée sur la vie entière qui soit supérieure à 72 mg/m². La mitoxantrone ne doit normalement pas être administrée aux patients atteints de sclérose en plaques, qui présentent soit une FEVG de < 50 % soit une diminution cliniquement significative de la FEVG.

Suppression médullaire

Le traitement par la mitoxantrone doit s'accompagner d'une surveillance attentive et fréquente des paramètres hématologiques et biochimiques, ainsi que d'une observation fréquente du patient. Une numération sanguine complète, incluant les plaquettes, doit être obtenue avant l'administration de la dose initiale de mitoxantrone, 10 jours après l'administration et avant chaque perfusion consécutive, et en cas d'apparition de signes et symptômes d'une infection.

Les patients doivent être informés à propos des risques, symptômes et signes d'une leucémie aiguë et doivent être encouragés à consulter un médecin en cas d'apparition de ces symptômes, même après que la période de cinq ans se soit écoulée.

La myélosuppression peut être plus sévère et prolongée chez les patients en mauvais état général, ou ayant reçu précédemment une chimiothérapie et/ou une radiothérapie.

À l'exception du traitement de la leucémie aiguë myéloblastique, la mitoxantrone ne doit généralement pas être administrée aux patients ayant initialement un nombre de neutrophiles inférieur à 1500 cellules/mm³. Il est recommandé d'effectuer fréquemment des numérations globulaires du sang périphérique chez tous les patients recevant la mitoxantrone, de manière à déceler la survenue éventuelle d'une dépression médullaire, essentiellement une neutropénie, qui pourrait être sévère et entraîner une infection.

Lorsque la mitoxantrone est utilisée à doses élevées (> 14 mg/m²/jour pendant 3 jours) tel qu'indiqué pour le traitement de la leucémie, une myélosuppression sévère se produit.

Il conviendra de veiller en particulier à la récupération complète des paramètres hématologiques avant d'instaurer le traitement de consolidation (si celui-ci est utilisé) et de surveiller attentivement les patients pendant cette phase du traitement. La mitoxantrone peut provoquer une myélosuppression, quelle que soit la dose administrée.

Leucémie aiguë myéloblastique secondaire et syndrome myélodysplasique

Les inhibiteurs de la topoisomérase II, dont la mitoxantrone, utilisés en monothérapie ou en particulier de façon concomitante à d'autres agents anticancéreux et/ou à une radiothérapie, ont été associés à l'apparition d'une leucémie aiguë myéloblastique ou d'un syndrome myélodysplasique. Compte tenu du risque d'apparition de malignités secondaires, il convient de déterminer le rapport bénéfices/risque du traitement par la mitoxantrone avant d'instaurer le traitement.

Utilisation après d'autres traitements spécifiques de la SEP

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la mitoxantrone n'ont pas été étudiées après un traitement par natalizumab, fingolimod, alemtuzumab, diméthyl fumarate ou tériflunomide.

Cancer du sein non métastatique

En l'absence de données de sécurité suffisantes dans le traitement adjuvant du cancer du sein, et compte tenu du risque accru de leucémie, la mitoxantrone doit uniquement être utilisée pour le cancer du sein métastatique.

Infections

Les patients qui reçoivent des agents immunosuppresseurs tels que la mitoxantrone présentent une diminution de la réponse immunitaire aux infections. Les infections systémiques doivent être traitées de façon concomitante au traitement par la mitoxantrone, ou juste avant d'instaurer celui-ci.

Vaccination

L'immunisation avec des vaccins vivants (par ex. vaccination contre la fièvre jaune) augmente le risque d'infection et d'autres effets indésirables tels que vaccine progressive, chez les patients présentant une immunocompétence réduite, par exemple, pendant le traitement par la mitoxantrone. L'administration de vaccins à virus vivants est par conséquent contre-indiquée pendant le traitement. Il est conseillé d'utiliser les virus vivants avec prudence après l'arrêt de la chimiothérapie, et de respecter une période d'au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose de chimiothérapie avant de procéder à la vaccination (voir rubrique 4.5).

Contraception chez les hommes et chez les femmes

La mitoxantrone est génotoxique et est considérée comme un tératogène potentiel pour l'être humain. Il convient donc d'avertir les hommes sous traitement de ne pas concevoir un enfant et d'utiliser un moyen de contraception pendant le traitement et pendant 5 mois après la fin du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif avant de recevoir chaque dose, et utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 8 mois après la fin du traitement.

Allaitement

La mitoxantrone a été détectée dans le lait maternel jusqu'à un mois après l'administration de la dernière dose. Étant donné le risque d'effets indésirables graves dus à la mitoxantrone chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) et doit être interrompu avant de commencer le traitement.

Fertilité

Les femmes en âge de procréer doivent être averties à propos du risque accru d'aménorrhée passagère ou persistante (voir rubrique 4.6).

Mutagenicité et carcinogénicité

La mitoxantrone s'est révélée mutagène dans des systèmes de test in vitro bactériens et mammifères, ainsi qu'in vivo chez le rat. La substance active était carcinogène chez des animaux de laboratoire à des doses inférieures à la dose clinique proposée. Par conséquent, la mitoxantrone présente un potentiel carcinogène pour l'être humain.

Syndrome de lyse tumorale

Des cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés avec l'utilisation de la mitoxantrone. Il convient de surveiller les taux d'acide urique, d'électrolytes et d'urée.

Coloration de l'urine et des autres tissus

La mitoxantrone peut conférer une coloration bleu-vert à l'urine 24 heures après l'administration, et les patients doivent être informés que ceci peut se produire pendant le traitement. Une coloration bleutée de la sclérotique, de la peau et des ongles peut aussi survenir.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'association de la mitoxantrone à des agents potentiellement cardiotoxiques (par ex., des anthracyclines) augmente le risque de toxicité cardiaque.

Les inhibiteurs de la topoisomérase II, dont la mitoxantrone, en association à d'autres agents antinéoplasiques et/ou à une radiothérapie, ont été associés à l'apparition d'une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ou à un syndrome myélodysplasique (SMD) (voir rubrique 4.8).

La mitoxantrone entraîne une myélosuppression par extension de son effet pharmacologique. La myélosuppression peut être accrue lorsqu'elle est utilisée dans une polychimiothérapie, en association à un autre agent myélosuppresseur, par exemple, pour le traitement d'un cancer du sein.

L'association de la mitoxantrone à d'autres agents immunosuppresseurs peut augmenter le risque d'immunodépression excessive et de syndrome lymphoprolifératif.

L'immunisation avec des vaccins vivants (par ex. vaccination contre la fièvre jaune) augmente le risque d'infection et d'autres effets indésirables tels que vaccine progressive, chez les patients présentant une immunocompétence réduite, par exemple, pendant le traitement par la mitoxantrone. L'administration de vaccins à virus vivants est par conséquent contre-indiquée pendant le traitement. Il est conseillé d'utiliser les virus vivants avec prudence après l'arrêt de la chimiothérapie, et de respecter une période d'au moins 3 mois après l'administration de la dernière dose de chimiothérapie avant de procéder à la vaccination (voir rubrique 4.4).

L'association d'antagonistes de la vitamine K et d'agents cytotoxiques peut entraîner une augmentation du risque d'hémorragie. Chez les patients recevant un traitement anticoagulant par voie orale, le temps de prothrombine ou l'INR doit être surveillé étroitement lors de l'ajout ou de l'arrêt du traitement par la mitoxantrone et doit être réévalué plus fréquemment pendant le traitement concomitant par ces produits. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de l'anticoagulant afin de maintenir le degré d'anticoagulation souhaité.

Il a été démontré que la mitoxantrone est un substrat de la protéine de transport BCRP in vitro. Les inhibiteurs du transporteur BCRP (par ex., l'eltrombopag, le géfitinib) pourraient entraîner une augmentation de la biodisponibilité. Lors d'une étude pharmacocinétique menée chez des enfants atteints d'une leucémie aiguë myéloblastique de novo, l'administration concomitante de ciclosporine a entraîné une diminution de 42 % de la clairance de la mitoxantrone. Les inducteurs du transporteur BCRP pourraient réduire l'exposition à la mitoxantrone.

La mitoxantrone et ses métabolites sont excrétés dans la bile et dans les urines, mais on ne sait pas si les voies métabolites ou d'excrétion sont saturables, si elles peuvent être inhibées ou induites, ou si la mitoxantrone et ses métabolites subissent une recirculation entérohépatique (voir rubrique 5.2).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et chez les femmes

La mitoxantrone est génotoxique et est considérée comme un tératogène potentiel pour l'être humain. Il convient donc d'avertir les hommes sous traitement de ne pas concevoir un enfant et d'utiliser un moyen de contraception pendant le traitement et pendant 5 mois après la fin du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent éviter de tomber enceintes. Elles doivent présenter un test de grossesse négatif avant de recevoir chaque dose et utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant 8 mois après la fin du traitement.

Grossesse

Les données relatives à l'utilisation de la mitoxantrone chez la femme enceinte sont très limitées. La mitoxantrone ne s'est pas révélée tératogène dans les études menées chez l'animal à des doses inférieures à l'exposition humaine, mais elle a eu des effets toxiques sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La mitoxantrone est considérée comme un tératogène potentiel pour l'homme en raison de son mécanisme d'action et des effets sur le développement présentés par les produits appartenant à la même famille de médicaments. L'utilisation de la mitoxantrone pour le traitement de la SEP est donc contre-indiquée chez la femme enceinte (voir rubrique 4.3). Lorsqu'elle est utilisée comme traitement dans d'autres indications, la mitoxantrone ne doit pas être administrée pendant la grossesse, particulièrement pendant le premier trimestre. Dans chaque cas particulier, les bénéfices du traitement devront être mis en balance avec les risques potentiels pour le fœtus. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant le traitement par la mitoxantrone, il convient d'avertir celle-ci du risque potentiel pour le fœtus et de lui proposer le recours à un service de conseil génétique.

Allaitement

La mitoxantrone est excrétée dans le lait maternel et a été décelée dans celui-ci jusqu'à un mois après l'administration de la dernière dose. Étant donné le risque d'effets indésirables graves dus à la mitoxantrone chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué (voir rubrique 4.3) et doit être interrompu avant de commencer le traitement.

Fertilité

Les femmes traitées par la mitoxantrone sont exposées à un risque accru d'aménorrhée passagère ou persistante et l'on devra donc envisager la préservation de gamètes avant de recevoir le traitement. Aucune donnée n'est

disponible chez l'homme, mais une atrophie tubulaire des testicules et une diminution du nombre de spermatozoïdes ont été observées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La mitoxantrone a une influence mineure sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines. L'administration de mitoxantrone peut entraîner une confusion mentale et une sensation de fatigue (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus graves avec la mitoxantrone sont la toxicité myocardique et la myélosuppression. Les effets indésirables les plus fréquents avec la mitoxantrone (observés chez plus d'1 patient sur 10) sont l'anémie, la leucopénie, la neutropénie, les infections, l'aménorrhée, l'alopécie, les nausées et les vomissements.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Le tableau ci-dessous est basé sur les données de tolérance tirées des études cliniques et sur les rapports spontanés dans les indications oncologiques et tirées des études cliniques, des études de tolérance menées après la commercialisation et des rapports spontanés pour les patients traités pour la sclérose en plaques. Les fréquences sont définies conformément à la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Fréquence	Oncologie	Sclérose en plaques
Infections et infestations		
Très fréquent	Infection (y compris d'issue fatale)	Infection (y compris d'issue fatale) Infection urinaire Infection des voies respiratoires supérieures
Peu fréquent	Infection urinaire Infection des voies respiratoires supérieures Septicémie Infections opportunistes	Pneumonie Septicémie Infections opportunistes
Rare	Pneumonie	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		
Peu fréquent	Leucémie aiguë myéloblastique, Syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë	Leucémie aiguë myéloblastique, Syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Très fréquent	Anémie Neutropénie Leucopénie	
Fréquent	Thrombocytopénie Granulocytopénie	Anémie Leucopénie Granulocytopénie Nombre anormal de leucocytes
Peu fréquent	Myélosuppression Insuffisance médullaire Nombre anormal de leucocytes	Insuffisance médullaire Myélosuppression Thrombocytopénie Neutropénie
Affections du système immunitaire		
Peu fréquent	Réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes (y compris choc)	Réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes (y compris choc)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Fréquent	Anorexie	

Peu fréquent	Variations pondérales Syndrome de lyse tumorale*	Anorexie Variations pondérales
* La leucémie aiguë lymphoblastique T ou B et les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont plus fréquemment associés à un SLT		
Affections du système nerveux		
Fréquent	Léthargie	Céphalées
Peu fréquent	Anxiété Confusion Céphalées Paresthésie	Anxiété Confusion Paresthésie Léthargie
Affections oculaires		
Peu fréquent	Décoloration sclérale	Décoloration sclérale
Affections cardiaques		
Fréquent	Insuffisance cardiaque congestive Infarctus du myocarde (y compris d'issue fatale)	Arythmies Anomalies de l'électrocardiogramme Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche
Peu fréquent	Arythmies Bradycardie sinusale Anomalies de l'électrocardiogramme Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche	Insuffisance cardiaque congestive Cardiomyopathie Bradycardie sinusale Infarctus du myocarde (y compris d'issue fatale)
Rare	Cardiomyopathie	
Affections vasculaires		
Peu fréquent	Contusion Hémorragie Hypotension	Contusion Hémorragie Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Fréquent	Dyspnée	
Peu fréquent		Dyspnée
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Nausées Vomissements	Nausées
Fréquent	Constipation Diarrhée Stomatite	Constipation Diarrhée Stomatite Vomissements
Peu fréquent	Douleur abdominale Hémorragie gastro-intestinale Inflammation des muqueuses Pancréatite	Douleur abdominale Hémorragie gastro-intestinale Inflammation des muqueuses Pancréatite
Affections hépatobiliaires		

Fréquent		Élévation des taux d'aspartate aminotransférases
Peu fréquent	Hépatotoxicité Élévation des taux d'aspartate aminotransférases	Hépatotoxicité
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Très fréquent	Alopécie	Alopécie
Peu fréquent	Érythème Troubles unguéaux Rash Décoloration cutanée Nécrose tissulaire (après extravasation)	Troubles unguéaux Rash Décoloration cutanée Nécrose tissulaire (après extravasation)
Affections du rein et des voies urinaires		
Peu fréquent	Hypercréatininémie Élévation des taux sanguins d'azote uréique Néphropathie toxique Décoloration de l'urine	Hypercréatininémie Élévation des taux sanguins d'azote uréique Néphropathie toxique Décoloration de l'urine
Affections des organes de reproduction et du sein		
Très fréquent		Aménorrhée*
Peu fréquent	Aménorrhée	
* L'aménorrhée peut être prolongée et peut correspondre à une ménopause prématurée		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fréquent	Asthénie Fatigue Pyrexie	
Peu fréquent	Œdème Extravasation* Dysgueusie	Asthénie Fatigue Œdème Pyrexie Extravasation* Mort subite**
* Des cas d'extravasation au point de perfusion pouvant provoquer un érythème, un œdème, une douleur, une sensation de brûlure et/ou une coloration bleutée de la peau, ont été rapportés. L'extravasation peut entraîner une nécrose tissulaire ayant pour conséquence de nécessiter un débridage et des greffes de peau. Une phlébite a également été rapportée au point de perfusion.		
** Le rapport de causalité avec l'administration de la mitoxantrone n'est pas été déterminé avec certitude.		

Description de certains effets indésirables

Une toxicité myocardique, se manifestant dans sa forme la plus sévère par une insuffisance cardiaque congestive (ICC) potentiellement irréversible et fatale, peut se produire soit pendant le traitement par la mitoxantrone soit plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Ce risque augmente avec le cumul des doses. Lors des études cliniques, les patients cancéreux qui ont reçu des doses cumulées de 140 mg/m², soit en monothérapie, soit en association à d'autres produits de chimiothérapie, avaient une probabilité cumulée de 2,6 % de souffrir d'insuffisance cardiaque congestive clinique.

La myélosuppression est un effet indésirable limitant la dose de mitoxantrone. La myélosuppression peut être plus prononcée et de plus longue durée chez les patients qui ont reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie

antérieure. Lors d'une étude clinique menée chez des patients atteints d'une leucémie aiguë, une myélosuppression importante s'est produite chez tous les patients traités par la mitoxantrone.

Chez les 80 patients inclus dans l'étude, les valeurs médianes pour la numération leucocytaire et la numération plaquettaire les plus basses étaient respectivement de 400/ μ l (grade 4 de l'OMS), et de 9500/ μ l (grade 4 de l'OMS). La toxicité hématologique est difficile à évaluer dans la leucémie aiguë parce que les paramètres classiques d'aplasie médullaire tels que les numérations de leucocytes et de plaquettes peuvent être confondus avec le remplacement de la moelle osseuse par des cellules leucémiques.

Population atteinte de sclérose en plaques

Toxicité hématologique

Une neutropénie peut se produire après chaque administration. Il s'agit généralement d'une neutropénie transitoire, la numération la plus basse de leucocytes étant atteinte au 10^e jour après la perfusion, avec retour à des valeurs normales vers le 20^e jour. Une thrombocytopenie réversible peut également être observée. Les paramètres hématologiques doivent faire l'objet de contrôles réguliers (voir rubrique 4.4).

Des cas mortels de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Toxicité cardiaque

Des cas d'anomalies de l'ECG ont été rapportés. Des cas d'insuffisance cardiaque congestive avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 50 % ont également été rapportés (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Le traitement par la mitoxantrone est déconseillé dans la population pédiatrique. La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ont pas été déterminées.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet :

<https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu pour la mitoxantrone. Des cas de surdosage accidentel ont été rapportés. Quatre patients ayant reçu 140 à 180 mg/m² sous forme d'une injection unique en bolus sont décédés par suite d'une leucopénie sévère accompagnée d'une infection. Un soutien hématologique et une antibiothérapie peuvent être nécessaires pendant des périodes prolongées de myélosuppression sévère.

Bien qu'il n'ait pas été mené d'étude chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la mitoxantrone est fortement liée aux tissus et il est improbable que l'effet thérapeutique ou la toxicité soit atténué(e) par dialyse péritonéale ou par hémodialyse.

Des effets toxiques hématopoïétiques, gastro-intestinaux, hépatiques ou rénaux peuvent être observés, en fonction de la posologie administrée et de l'état physique du patient.

En cas de surdosage, il convient de surveiller attentivement les patients, et d'administrer un traitement symptomatique et de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, ANTHRACYCLINES ET APPARENTES, Code ATC: L01DB07

Mécanisme d'action

La mitoxantrone est une substance qui interagit avec l'acide désoxyribonucléique (ADN) en s'intercalant au sein de celui-ci par le biais de liaisons hydrogène, entraînant ainsi des liaisons croisées et des cassures au niveau des brins d'ADN. La mitoxantrone interfère également avec l'acide ribonucléique (ARN) et est un inhibiteur puissant de la topoisomérase II, une enzyme responsable du déroulement et de la réparation de l'ADN endommagé.

Elle a un effet cytocide sur les cellules humaines en culture, qu'elles soient ou non en phase de prolifération, ce qui suggère un manque de spécificité pour une phase particulière du cycle cellulaire, et exerce son activité aussi bien sur les tumeurs à prolifération rapide, que sur celles à croissance lente. La mitoxantrone bloque le cycle cellulaire en phase G2, ce qui entraîne une augmentation du taux d'ARN cellulaire et une polyploïdie.

In vitro, la mitoxantrone s'est avérée inhiber la prolifération des lymphocytes B, des lymphocytes T et des macrophages, et réduire la présentation d'antigène, ainsi que la sécrétion de l'interféron gamma, du facteur de nécrose tumorale alpha et de l'interleukine-2.

Effets pharmacodynamiques

La mitoxantrone, un dérivé synthétique de l'anthracènedione, est un agent antinéoplasique cytotoxique établi. Son efficacité thérapeutique a été rapportée dans de nombreux cancers. Son mécanisme d'action supposé dans la SEP est une immunosuppression.

Efficacité et sécurité cliniques

La mitoxantrone 12 à 14 mg/m² est efficace dans le traitement de différents cancers. Dans la LAM, cette posologie est administrée par cycles de 21 jours, pendant trois jours consécutifs pour le traitement d'induction et pendant deux jours pour le traitement de consolidation. La mitoxantrone est active lorsqu'elle est administrée en monothérapie ou en association à d'autres agents anticancéreux ou à des corticoïdes.

En association à d'autres substances actives cytostatiques, la mitoxantrone est efficace dans le traitement du cancer du sein métastatique, également chez les patientes pour lesquels un traitement adjuvant par un schéma à base d'anthracycline a échoué.

En association aux corticoïdes, la mitoxantrone permet de soulager les douleurs et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer de la prostate avancé résistant à la castration, sans améliorer la survie globale. En association à la cytarabine comme traitement d'induction initial, la mitoxantrone est au moins aussi efficace que les associations à base de daunorubicine pour induire la rémission chez des patients adultes atteints d'une LAM et naïfs de traitement. La mitoxantrone, en monothérapie ou en association à d'autres médicaments cytostatiques, démontre une réponse objective chez des patients atteints de plusieurs types de LNH. L'utilité au long cours de la mitoxantrone est limitée par l'émergence d'une résistance cancéreuse pouvant être d'issue fatale, lorsqu'elle est utilisée en traitement de dernier recours.

Lors d'une étude clinique menée chez des patients présentant une SEP inflammatoire extrêmement active, une dose de 12 mg/m² de mitoxantrone, administrée tous les trois mois, a été plus efficace qu'une dose de 5 mg/m² et qu'un placebo. Une réduction de l'aggravation de l'invalidité neurologique et de la fréquence des récurrences cliniques a été observée. Dans plusieurs études portant sur la sclérose en plaques, la dose cumulée efficace était comprise entre 36 mg/m² et 120 mg/m². Les doses uniques allaient de 5 à 12 mg/m², les fréquences d'administration étaient comprises entre une fois par mois et une fois tous les 3 mois. Par ailleurs, la période au cours de laquelle la dose cumulée avait été administrée était comprise entre 3 et 24 mois. En revanche, la cardiotoxicité augmente avec le cumul des doses. Une dose cumulée de 72 mg/m² est toujours efficace, tout en étant associée à une cardiotoxicité moindre que les doses cumulées plus élevées. Les patients atteints de sclérose en plaques ne doivent donc pas recevoir de dose cumulée sur la vie entière supérieure à 72 mg/m².

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la mitoxantrone n'ont pas été déterminées chez les patients pédiatriques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La pharmacocinétique de la mitoxantrone chez les patients après administration d'une dose unique peut être décrite par un modèle à trois compartiments. Chez les patients ayant reçu 15-90 mg/m², il existe une relation linéaire entre la dose et l'aire sous la courbe (ASC) de concentration en fonction du temps. L'accumulation plasmatique de substance active n'était pas apparente lorsque la mitoxantrone était administrée soit de façon journalière pendant cinq jours soit sous forme d'une dose unique toutes les trois semaines.

Distribution

La distribution tissulaire est importante : le volume de distribution à l'état d'équilibre est supérieur à 1000 L/m². Les concentrations plasmatiques diminuent rapidement pendant les deux premières heures et plus lentement par la suite. La mitoxantrone est à 78 % liée aux protéines plasmatiques. La fraction liée est indépendante de la concentration et n'est pas affectée par la présence de phénytoïne, de doxorubicine, de méthotrexate, de prednisone, de prednisolone, d'héparine ou d'aspirine. La mitoxantrone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. La distribution dans les testicules est relativement faible.

Biotransformation et élimination

Les voies conduisant au métabolisme de la mitoxantrone n'ont pas été élucidées. La mitoxantrone est excrétée lentement dans les urines et les fèces sous forme soit de substance active inchangée, soit de métabolites inactifs. Lors des études menées chez l'homme, seuls 10 % et 18 % de la dose ont été récupérés respectivement dans les urines et dans les fèces, sous forme de substance active ou de métabolite, au cours de la période de 5 jours suivant l'administration du médicament. De tous les produits récupérés dans les urines, 65 % étaient constitués de substance active inchangée. Les 35 % restants étaient composés de dérivés d'acide monocarboxylique et d'acide dicarboxylique et de leurs dérivés glucuroconjugés.

Un grand nombre des valeurs de demi-vie rapportées pour la phase d'élimination sont comprises entre 10 et 40 heures, mais plusieurs autres auteurs ont rapporté des valeurs bien plus longues, allant de 7 à 12 jours. Ces différences entre les valeurs estimées pourraient être dues à la disponibilité de données recueillies plus tardivement après l'administration, à la pondération des données et à la sensibilité du dosage.

Populations particulières

L'insuffisance hépatique peut entraîner une diminution de la clairance de la mitoxantrone.

Il ne semble pas y avoir de différences pertinentes au niveau de la pharmacocinétique de la mitoxantrone entre les patients âgés et les jeunes adultes. L'effet du sexe, du groupe ethnique et de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la mitoxantrone n'est pas connu.

Les paramètres pharmacocinétiques dans la population pédiatrique n'ont pas été déterminés.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité en administration unique et répétée ont été effectuées chez la souris, le rat, le chien, le lapin et le singe. Le système hématopoïétique était le premier organe ciblé par la toxicité et présentait une myélosuppression. Le cœur, les reins, le tractus gastro-intestinal et les testicules étaient également atteints. Une atrophie tubulaire des testicules et une diminution du nombre de spermatozoïdes ont également été constatées.

La mitoxantrone s'est révélée mutagène et clastogène dans tous les systèmes de test *in vitro* et chez le rat *in vivo*. Des effets carcinogènes ont été observés chez le rat et chez des souris mâles. L'administration du médicament à des rates gestantes pendant la période de l'organogenèse a été associée à un retard de la croissance fœtale à des doses > 0,01 fois la dose humaine recommandée sur une base de mg/m². L'administration de mitoxantrone à des lapines gestantes pendant l'organogenèse a entraîné une incidence accrue de mise-bas prématurée à des doses > 0,01 fois la dose humaine recommandée sur une base de mg/m². Aucun effet tératogène n'a été observé dans ces études, mais les doses maximales testées étaient bien en dessous de la dose humaine recommandée (0,02 et 0,05 fois respectivement chez le rat et le lapin, sur une base de mg/m²). Aucun effet n'a été observé sur le développement de la progéniture ni sur sa fertilité lors de l'étude menée sur deux générations de rats.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, acétate de sodium (E 262), acide acétique (E 260), eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments et ne doit être dilué que dans les diluants mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 18 mois.

La stabilité physico-chimique du produit dilué a été démontrée durant une période de 7 jours à 15-25°C et 14 jours à 2-8°C.

Toutefois, du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement sauf en cas d'ouverture/dilution réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

Flacon non ouvert et solution diluée :

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 5 ml (verre de type I) fermé par un bouchon (butyle) contenant 10 mg/5 ml de MITOXANTRONE ACCORD.

Flacon de 15 ml (verre de type I) fermé par un bouchon (butyle) contenant 20 mg/10 ml de MITOXANTRONE ACCORD.

Flacon de 20 ml (verre de type I) fermé par un bouchon (butyle) contenant 30 mg/15 ml de MITOXANTRONE ACCORD.

Boîtes de 1, 5 ou 10 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

MITOXANTRONE ACCORD 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion doit être diluée dans au moins 50 ml de l'une des perfusions intraveineuses à écoulement libre suivantes : chlorure de sodium à 0,9% ou de glucose à 5%.

La mitoxantrone ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments dans la même perfusion.

Après dilution, la solution pour perfusion doit être inspectée visuellement avant utilisation. Seules les solutions lipidiques pratiquement exemptes de particules visibles peuvent être utilisées.

Des précautions doivent être prises pour éviter tout contact de MITOXANTRONE ACCORD avec la peau, les muqueuses ou les yeux. Le port de lunettes, gants et vêtements de protection est recommandé lors de la préparation et de l'administration. MITOXANTRONE ACCORD peut tacher. Si la peau entre accidentellement en contact avec MITOXANTRONE ACCORD, elle doit être rincée abondamment à l'eau tiède. Les techniques d'irrigation standard s'appliquent pour les yeux.

La procédure de nettoyage suivante est recommandée si la mitoxantrone est renversée sur l'équipement ou les surfaces environnantes. Préparer une solution à 50% d'eau de Javel concentrée (environ 10 à 13% de chlore actif) (toute marque reconnue contenant soit de l'hypochlorite de sodium soit du calcium est appropriée) dans l'eau. Tremper du tissu absorbant dans la solution d'eau de Javel et l'appliquer sur la zone exposée à la mitoxantrone. La zone est correctement nettoyée lorsque la couleur bleue a complètement disparu. Laver ensuite la zone avec de l'eau et essuyer/éponger la avec du tissu sec. Des vêtements de protection appropriés doivent être portés lors de la procédure de nettoyage. Tous les éléments contaminés par la mitoxantrone (par exemple seringues, aiguilles, tissus, etc.) doivent être traités comme les déchets toxiques et les lignes directrices appropriées doivent être respectées. L'incinération est recommandée. L'équipement de sécurité doit être respecté.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS

45 RUE DU FAUBOURG DE ROUBAIX
59000 LILLE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 300 259 3 2 : Flacon de 5 ml (verre de type I) fermé par un bouchon (butyle). Boîte de 1 flacon.
- 34009 300 259 4 9 : Flacon de 15 ml (verre de type I) fermé par un bouchon (butyle). Boîte de 1 flacon.
- 34009 300 259 5 6 : Flacon de 20 ml (verre de type I) fermé par un bouchon (butyle). Boîte de 1 flacon.
- 34009 550 089 9 6 : Flacon de 5 ml (verre de type I) fermé par un bouchon (butyle). Boîte de 5 flacons.
- 34009 550 090 0 9 : Flacon de 15 ml (verre de type I) fermé par un bouchon (butyle). Boîte de 5 flacons.
- 34009 550 090 1 6 : Flacon de 20 ml (verre de type I) fermé par un bouchon (butyle). Boîte de 5 flacons.
- 34009 550 090 3 0 : Flacon de 5 ml (verre de type I) fermé par un bouchon (butyle). Boîte de 10 flacons.
- 34009 550 090 4 7 : Flacon de 15 ml (verre de type I) fermé par un bouchon (butyle). Boîte de 10 flacons.
- 34009 550 090 5 4 : Flacon de 20 ml (verre de type I) fermé par un bouchon (butyle). Boîte de 10 flacons.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en neurologie, oncologie ou hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière du traitement.

Dans le traitement de la sclérose en plaques : prescription nécessitant préalablement le recueil de l'accord de soins du patient.