

Mitoxantrone (NOVANTRONE® / ELSEP®
ou un médicament générique)

Signalement des effets indésirables :

« Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être
dû à un médicament auprès de votre Centre Régional
de Pharmacovigilance ou sur [www.signalement-
sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr). »

GUIDE DU PRESCRIPTEUR

Ce document est diffusé par les laboratoires
commercialisant des médicaments
à base de mitoxantrone, sous l'autorité de l'ANSM.

XXX-2019-0000 - 00/2019

Ce guide a été développé dans le cadre d'un Plan de gestion des risques (PGR) pour les prescripteurs et les professionnels de santé impliqués dans les soins aux patients traités par la mitoxantrone (NOVANTRONE® / ELSEP® ou un médicament générique) pour une sclérose en plaques récurrente hautement active (SEP), associée à un handicap d'évolution rapide en l'absence d'alternative thérapeutique.

Le but de ce guide est de décrire certains risques graves (toxicité myocardique, hématotoxicité et génotoxicité) associés à l'utilisation de la mitoxantrone et de fournir des recommandations importantes sur la manière de réduire ces risques par des conseils, une surveillance et une prise en charge appropriés des patients.

Vous devez discuter de ces risques avec vos patients. Il est important que les patients comprennent le risque associé à l'utilisation de la mitoxantrone, se conforment aux exigences de surveillance, même s'ils se sentent bien, et signalent rapidement les symptômes.

Les patients traités par mitoxantrone doivent avoir :

- complété et signé l'accord de soins destiné au patient avant de débiter le traitement,
- reçu le Guide de traitement ainsi que la carte destinée au patient.

Vous devez inciter les patients à conserver leur Carte d'Alerte Patient sur eux en permanence et à la présenter à tout professionnel de santé susceptible de les prendre en charge.

Veillez noter que ce guide ne couvre pas tous les effets indésirables associés à l'utilisation de la mitoxantrone. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour une description complète des effets indésirables possibles ou sur la base de données publique des médicaments :

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

1. Qu'est-ce que la mitoxantrone ?

La mitoxantrone est indiquée pour le traitement des patients atteints de SEP récurrente hautement active associée à un handicap évoluant rapidement lorsqu'il n'existe pas d'options thérapeutiques alternatives.

La mitoxantrone doit être initiée et supervisée par un médecin spécialiste ayant l'expérience de l'utilisation des agents de chimiothérapie cytotoxiques pour le traitement de la SEP.

Comme pour tout médicament, l'utilisation de la mitoxantrone est également associée à des risques, parmi lesquels, les risques les plus graves sont une toxicité myocardique, une hématotoxicité, notamment la t-LMA et le t-SMD et une génotoxicité.

Afin de réduire les risques et les effets indésirables possibles, les prescripteurs doivent respecter la procédure de sélection recommandée avant l'initiation du traitement ainsi que la recommandation de surveillance pendant le traitement et jusqu'à 5 ans après la fin du traitement par la mitoxantrone.

Ce guide s'accompagne d'une Check-list contenant des informations à vérifier avant de débiter le traitement ainsi que sur les modalités de surveillance pendant et jusqu'à 5 ans après l'arrêt du traitement.

2. Comment la mitoxantrone est-elle administrée ?

La mitoxantrone doit être administrée lentement par une perfusion intraveineuse à débit libre.

La mitoxantrone ne doit pas être administrée par voie sous-cutanée, intramusculaire, intra-artérielle ou par injection intrathécale.

La dose recommandée de mitoxantrone est habituellement de 12 mg/m² de surface corporelle, administrée par perfusion intraveineuse rapide (environ 5 à 15 minutes) qui peut être répétée tous les 1 à 3 mois.

Les patients atteints de SEP ne doivent pas recevoir une dose cumulée maximale totale supérieure à 72 mg/m² sur la vie entière.

La mitoxantrone ne doit généralement pas être administrée aux patients atteints de SEP présentant soit une FEVG < 50 % soit une réduction cliniquement significative de la FEVG.

Si la mitoxantrone est administrée de manière répétée, les adaptations posologiques doivent être guidées par l'importance et la durée de la myélosuppression.

Formule leucocytaire dans les 21 jours après perfusion de la mitoxantrone

- Signes et symptômes d'infection et formule leucocytaire avec grade 3 (OMS) : après une dose de 10 mg/m²
- Signes et symptômes d'infection et formule leucocytaire avec grade 4 (OMS) : après une dose de 8 mg/m²

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

Formule leucocytaire 7 jours avant perfusion de la mitoxantrone

- Signes et symptômes d'infection et formule leucocytaire avec grade 1 (OMS) : après une dose de 9 mg/m²
- Signes et symptômes d'infection et formule leucocytaire avec grade 2 (OMS) : après une dose de 6 mg/m²
- Signes et symptômes d'infection et formule leucocytaire avec grade 3 - 4 (OMS) : arrêt du traitement

3. Quels sont les risques associés à l'utilisation de la mitoxantrone ?

Toxicité myocardique

Des altérations fonctionnelles cardiaques peuvent survenir chez des patients atteints de SEP traités par mitoxantrone, se manifestant par une détérioration essentiellement asymptomatique de la FEVG mais également dans la forme la plus sévère par une insuffisance cardiaque congestive (ICC) potentiellement irréversible et fatale. Une cardiotoxicité peut survenir à tout moment pendant le traitement par la mitoxantrone ou des mois ou des années après la fin du traitement.

Les signes et les symptômes sont notamment :

- Essoufflement
- Rétention d'eau dans les chevilles et les jambes
- Rythme cardiaque anormal
- Fatigue
- Capacité d'exercice réduite

Le risque augmente avec le cumul des doses, toutefois la toxicité cardiaque avec la mitoxantrone peut apparaître à des doses cumulées plus faibles, que des facteurs de risque cardiaques soient présents ou non.

La dose cumulée maximale totale sur la vie entière ne doit pas dépasser 72 mg/m².

Une cardiopathie active ou dormante, une radiothérapie antérieure ou concomitante de la région médiastinale/péricardiaque, un traitement antérieur avec d'autres anthracyclines ou anthracènediones (c-à-d. daunorubicine ou doxorubicine), ou l'utilisation concomitante d'autres médicaments cardiotoxiques peuvent augmenter le risque de toxicité cardiaque.

Avant de commencer le traitement par mitoxantrone une évaluation prudente du rapport bénéfice-risque doit être réalisée, en particulier en ce qui concerne les facteurs de risque cardiaque sous-jacents.

Le traitement ne doit pas être initié chez des patients qui ont déjà été traités avec mitoxantrone.

Pour réduire le risque de cardiotoxicité, l'évaluation de la FEVG par échocardiogramme ou scintigraphie cardiaque isotopique (MUGA) est recommandée :

- Avant l'administration de la dose initiale de mitoxantrone.
- Avant chaque dose chez les patients atteints de SEP.
- Chaque année jusqu'à 5 ans après la fin du traitement.

La mitoxantrone ne doit généralement pas être administrée aux patients atteints de SEP, ayant soit une FEVG inférieure à 50 %, soit une réduction de la FEVG cliniquement significative.

Il est important d'informer un patient avant l'initiation du traitement par la mitoxantrone pour une SEP à propos du risque cardiotoxique potentiel. Le patient doit également être sensibilisé aux signes et symptômes possibles et sur la nécessité de les signaler dès leur survenue ainsi que de se conformer aux recommandations de surveillance.

Leucémie myéloïde aiguë (t-LMA) et syndrome myélodysplasique (t-SMD) liés au traitement

Les inhibiteurs de la topoisomérase II, notamment la mitoxantrone, utilisés en monothérapie ou en particulier en association avec d'autres agents antinéoplasiques et/ou une radiothérapie, ont été associés au développement de t-LMA ou t-SMD.

Les signes et les symptômes de la t-LMA et du t-SMD ne sont pas spécifiques et concernent généralement les cytopénies sanguines

- Anémie - fatigue chronique, essoufflement, sensation de frissons, parfois douleurs thoraciques.
- Neutropénie - tendance accrue à l'infection.
- Thrombocytopénie - tendance accrue à présenter des saignements et des ecchymoses, ainsi que des hémorragies sous-cutanées entraînant un purpura ou des pétéchies.

Toutefois les patients peuvent n'avoir aucun symptôme.

En raison du risque de développer des malignités secondaires, le rapport bénéfice-risque du traitement par la mitoxantrone doit être déterminé avant de commencer le traitement.

Le traitement par la mitoxantrone doit s'accompagner d'une surveillance étroite et fréquente des paramètres hématologiques et biochimiques, ainsi que d'un contrôle fréquent des patients.

Une formule sanguine complète, incluant les plaquettes, doit être obtenue :

- Avant l'administration de la dose initiale de mitoxantrone.
- 10 jours après l'administration.
- Avant chaque perfusion suivante.
- En cas de signes et de symptômes d'une infection.

Le patient doit être informé avant l'initiation du traitement par la mitoxantrone pour une SEP, sur le risque potentiel de malignité, les signes et les symptômes de la leucémie aiguë et encouragé à consulter un médecin si de tels symptômes surviennent après la fin de la période de cinq ans et de se conformer aux recommandations de surveillance.

Contraception, grossesse et allaitement

La mitoxantrone est génotoxique et considérée comme agent tératogène potentiel pour l'homme en raison de son mécanisme d'action et des effets sur le développement.

Par conséquent, les hommes sous traitement ne doivent pas concevoir d'enfant et doivent utiliser des mesures contraceptives pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après la fin de celui-ci.

De plus l'utilisation de la mitoxantrone dans le traitement de la SEP est contre-indiquée chez la femme enceinte. Les femmes en âge de procréer doivent éviter de tomber enceinte ; elles doivent présenter un test de grossesse négatif avant chaque administration de dose et utiliser une contraception efficace pendant le traitement ainsi que pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement.

La mitoxantrone est excrétée dans le lait maternel et a été détectée dans le lait maternel jusqu'à 1 mois après la dernière administration. Puisque la mitoxantrone peut provoquer des effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement est contre-indiqué et devra être arrêté avant de démarrer le traitement.

Le patient doit être informé des risques et de la nécessité d'utiliser une contraception efficace, et devra avertir son médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de grossesse ou s'il envisage une grossesse.

4. Foire Aux Questions

Quelle est la dose cumulée maximale recommandée sur la vie entière, de la mitoxantrone pour le traitement de la SEP ?

La dose cumulée maximale sur la vie entière ne doit pas dépasser 72 mg/m².

Le risque augmente avec la dose cumulée, toutefois une toxicité cardiaque avec la mitoxantrone peut survenir avec des doses cumulées plus faibles, que des facteurs de risque cardiaque soient présents ou non.

Quelles analyses de laboratoire faut-il effectuer avant de commencer un traitement par la mitoxantrone ?

Afin de réduire les éventuels risques et effets indésirables cardiotoxiques ou hématotoxiques, les prescripteurs doivent respecter la procédure de sélection recommandée suivante avant l'initiation du traitement par la mitoxantrone pour la SEP.

- Évaluation de la FEVG par échocardiogramme ou scanner MUGA.

Important : la mitoxantrone ne doit généralement pas être administrée aux patients atteints de SEP, soit avec une FEVG < 50 % soit avec une réduction cliniquement significative de la FEVG.

- Formule sanguine complète incluant les plaquettes.

Important : un traitement par la mitoxantrone ne doit généralement pas être administré à des patients ayant une numération initiale des neutrophiles inférieure à 1 500 cellules/ μ l.

Quelles sont les analyses de laboratoire recommandées pendant et après le traitement par la mitoxantrone ? Et pendant combien de temps ?

Afin de réduire les éventuels risques et effets indésirables cardiotoxiques ou hématologiques, les prescripteurs doivent respecter la procédure de sélection recommandée suivante pendant et jusqu'à 5 ans après la fin du traitement par la mitoxantrone.

- Évaluation de la FEVG par échocardiogramme ou scanner MUGA avant chaque dose et chaque année jusqu'à 5 ans après la fin du traitement.

Important : mitoxantrone ne doit généralement pas être administré aux patients atteints de SEP ayant soit une FEVG < 50 % soit une réduction de la FEVG cliniquement significative.

- Une formule sanguine complète incluant les plaquettes avant la 1^{ère} administration de mitoxantrone, 10 jours après l'administration de la dose initiale, avant chaque perfusion suivante, et en cas de signes et de symptômes d'une infection

Formule leucocytaire dans les 21 jours après la perfusion de mitoxantrone

- **Signes et symptômes d'infection et formule leucocytaire avec grade 3 (OMS) :** après une dose de 10 mg/m².
- **Signes et symptômes d'infection et formule leucocytaire avec grade 4 (OMS) :** après une dose de 8 mg/m².

Formule leucocytaire 7 jours avant la perfusion de mitoxantrone

Signes et symptômes d'infection et formule leucocytaire avec grade 1 (OMS) : après une dose de 9 mg/m².

Signes et symptômes d'infection et formule leucocytaire avec grade 2 (OMS) : après une dose de 6 mg/m².

Signes et symptômes d'infection et formule leucocytaire avec grade 3 - 4 (OMS) : arrêt du traitement.

Que faire si mon patient a une FEVG inférieure à 50 % ?

La mitoxantrone ne doit généralement pas être administrée aux patients atteints de SEP présentant soit une FEVG < 50 % soit une réduction cliniquement significative de la FEVG.

Que faire si mon patient a une numération sanguine basse ?

Un traitement par la mitoxantrone ne doit généralement pas être administré à des patients ayant une numération initiale des neutrophiles inférieure à 1 500 cellules/ μ l.

Si la mitoxantrone est administrée de manière répétée, les adaptations posologiques doivent être guidées par le degré et la durée de la myélosuppression.