

File Name : 717580 - Mitomycin 20 mg (Can) PIL
Size : 350 x 600(mm)
Colour : Black
Date : 27*10*18

(Front Side)



PrMITOMYCIN FOR INJECTION USP
20 mg mitomycin per vial

THERAPEUTIC CLASSIFICATION
Antineoplastic Agent

CAUTION: MITOMYCIN IS A POTENT DRUG AND SHOULD BE USED ONLY BY PHYSICIANS EXPERIENCED WITH CANCER CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS (SEE WARNINGS AND PRECAUTIONS). BLOOD COUNTS SHOULD BE TAKEN WEEKLY. MITOMYCIN MUST BE DISCONTINUED OR DOSAGE REDUCED UPON EVIDENCE OF ABNORMAL DEPRESSION OF THE BONE MARROW OR THE DEVELOPMENT OF SIGNIFICANT RENAL OR PULMONARY TOXICITY.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Mitomycin was first investigated as an antibiotic in Japan. It was then found to be active as an antineoplastic agent. It selectively inhibits the synthesis of deoxyribonucleic acid (DNA). The exact point of mitomycin attachment to DNA remains unknown. There is a correlation between the guanine and cytosine content of DNA and the degree of mitomycin-induced cross-linking. At high concentrations of the drug, cellular RNA and protein synthesis are also suppressed.

In humans, mitomycin is rapidly cleared from the plasma after intravenous administration with a biphasic plasma elimination curve. Time required to reduce the serum concentration by 50% after a 30 mg bolus injection is 17 minutes. After injection of 30 mg, 20 mg or 10 mg intravenously, the maximal serum concentrations were 2.4 µg/ mL, 1.7 µg/ mL and 0.52 µg/ mL, respectively.

In general, the smaller the dose, the more rapidly blood levels of mitomycin decreased. Clearance is affected primarily by metabolism in the liver, but metabolism occurs in other tissues as well.

Approximately 10% of a dose of mitomycin is excreted unchanged in the urine. Since metabolic pathways are saturated at relatively low doses, the percent of a dose excreted in urine increases with increasing doses. In children, excretion of intravenously administered mitomycin is similar.

Mitomycin is not appreciably absorbed from the urinary bladder, following intravesical administration. Serial plasma samples from 55 patients treated with doses of 20 mg to 40 mg of mitomycin by intravesical instillation were assayed. There was no mitomycin detectable (assay limit 10 to 100 ng / mL) in any plasma samples collected during and 30 minutes post-therapy at any dose.

INDICATIONS AND CLINICAL USE

Mitomycin is indicated in the palliative treatment as an adjunct to surgery, radiation or chemotherapy for adenocarcinoma of the stomach and colon.

Mitomycin as a single agent is indicated as topical therapy for superficial (no invasion beyond the lamina propria) transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Efficacy has been demonstrated both in patients who have had no prior intravesical chemotherapy and in those who have failed such therapy with Thiotepa or other antineoplastic agents.

CONTRAINDICATIONS

Mitomycin is contraindicated in patients who have demonstrated a hypersensitivity to it in the past. Mitomycin is contraindicated in patients with thrombocytopenia, leukopenia, coagulation disorder, or an increased bleeding tendency due to other causes.

Mitomycin is contraindicated for intravesical administration in patients who have demonstrated a hypersensitive or idiosyncratic reaction to it in the past.

WARNINGS

It is recommended that mitomycin be administered under the supervision of a qualified physician experienced in the use of cancer chemotherapeutic agents. Since facilities for necessary laboratory studies must be available, hospitalization of patients is recommended.

Mitomycin should not be administered to any patient with a white blood cell count below 4000 mm³ and a platelet count below 150 000 mm³, or to those with potentially serious infections.

Bone marrow depression, notably thrombocytopenia and leukopenia, is the most severe toxicity (see **ADVERSE REACTIONS**). Thrombocytopenia may contribute to hemorrhage and leukopenia to overwhelming infection in an already compromised, poor risk patient and may result in death.

Mitomycin is cytotoxic. In the treatment of each patient, the physician must weigh carefully the possibility of achieving therapeutic benefit versus the risk of toxicity. Studies have shown that mitomycin is carcinogenic in animals.

Use in Obstetrics

Safe use of mitomycin in pregnant women has not been established. Mitomycin has known teratogenic properties in animals, therefore, the benefits derived from the use of mitomycin in pregnancy must be weighed against the hazards involved.

Nursing Women

It is not known if mitomycin is excreted in human milk. It is recommended that women receiving mitomycin not breast feed because of the potential for serious adverse reactions from mitomycin in nursing infants.

PRECAUTIONS

Mitomycin should be administered, preferably, to patients who are hospitalized and who can be observed carefully and frequently during and after therapy.

It should be used with extreme caution in patients with significant impairment of renal function.

Since mitomycin has a high incidence of bone marrow depression, particularly thrombocytopenia and leukopenia, the following studies should be obtained frequently during therapy and for at least seven weeks following therapy: platelet count, prothrombin time, bleeding time, white blood count and differential. The persistence of thrombocytopenia below 150 000 mm³, or a significant prolongation of prothrombin time or bleeding time, or a white blood cell count below 4000 mm³ is an indication for the termination of therapy.

Hemolytic Uremic Syndrome (HUS), a serious complication of chemotherapy, consisting primarily of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and irreversible renal failure has been reported in patients receiving mitomycin. The syndrome may occur at any time during systemic therapy with mitomycin as a single agent or in combination with other cytotoxic drugs; however, most cases occur at doses 60 mg of mitomycin. Blood product transfusion may exacerbate the symptoms associated with this syndrome. The incidence of the syndrome has not been defined. (See **ADVERSE REACTIONS**)

Patients should be advised of the potential toxicity of this drug, particularly bone marrow depression. A low incidence of septicemic deaths, as a result of leukopenia attributable to the drug, have been reported. Patients receiving mitomycin should be observed for evidence of renal toxicity. Mitomycin should not be given to patients with a serum creatinine greater than 1.7 mg percent.

Mitomycin-associated pulmonary toxicity has been reported. Cases have been reported with both single-agent therapy and combination chemotherapy. Dyspnea and nonproductive cough are the usual presenting symptoms. Radiographic evidence of interstitial infiltrates may or may not be present. If other etiologies have been eliminated, a diagnosis of mitomycin-related pulmonary toxicity may be made.

Signs and symptoms of pneumonitis associated with mitomycin may be reversed if appropriate therapy is instituted early and mitomycin is discontinued. Corticosteroids have been reported by several authors to expedite symptomatic relief.

Acute shortness of breath and severe bronchospasm have been reported following the administration of vinca alkaloids in patients who had previously or simultaneously received mitomycin. The onset of this acute respiratory distress occurred within minutes to hours after the vinca alkaloid injection. The total number of doses for each drug has varied considerably. Bronchodilators, steroids and / or oxygen have produced symptomatic relief.

A few cases of adult respiratory distress syndrome have been reported in patients receiving mitomycin, in combination with other chemotherapy, and maintained at FiO₂ concentrations greater than 50% perioperatively. Therefore, caution should be exercised using only enough oxygen to provide adequate arterial saturation, since oxygen itself is toxic to the lungs. Careful attention should be paid to fluid balance and overhydration should be avoided.

ADVERSE REACTIONS

Bone Marrow Toxicity

The most serious and most common toxicity of mitomycin is thrombocytopenia and leukopenia, which occur anytime within eight weeks after onset of therapy. In a recent study, at a dose of 20 mg / m² every six to eight weeks, by itself or in combination with 5-fluorouracil, leukopenia occurred in 74 of 94 patients, with 10 being in the life-threatening category; and thrombocytopenia occurred in 68 of 94 patients, with 18 being in the life-threatening category.

In a previous study, at doses of 0.5 mg / kg / day for five days and repeating once monthly, or 0.25 mg / kg every two weeks, leukopenia and/or thrombocytopenia occurred in 605 of 937 patients. The return to normal counts after cessation of therapy was within 10 weeks. Mitomycin produces cumulative myelosuppression.

Integument and Mucous Membrane Toxicity

This has occurred in approximately 4% of patients treated with mitomycin. Cellulitis at the injection site has been reported and is occasionally severe. Stomatitis and alopecia also occur frequently. Rashs are rarely reported. The most important dermatological problem with this drug, however, is the necrosis and consequent sloughing of tissue, which results if the drug is extravasated during injection.

Extravasation may occur with or without an accompanying stinging or burning sensation and even if there is adequate blood return when the injection needle is aspirated. There have been reports of delayed erythema and / or ulceration occurring either at or distant from the injection site, weeks to months after mitomycin, even when no obvious evidence of extravasation was observed during administration. Skin grafting has been required in some of the cases.

Pulmonary Toxicity

Refer to section on pulmonary toxicity under **PRECAUTIONS**.

Renal Toxicity

A small number of patients demonstrated a significant rise in BUN from a baseline pre-therapy. There appeared to be no correlation between total dose administered or duration of therapy and renal toxicity. Seventy-five percent of the patients with a definite renal toxicity had evidence of metastatic disease. The data, to date, are inconclusive as far as a direct relationship of mitomycin to renal toxicity.

Hemolytic Uremic Syndrome (HUS)

A serious and often fatal syndrome consisting of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, renal failure, and hypertension, has been reported in patients receiving mitomycin. Most of these patients received long-term therapy (6 to 12 months) with mitomycin in combination with fluorouracil and doxorubicin; however, some patients received mitomycin in combination with other drugs or were treated for less than six months. Exacerbation of the symptoms associated with HUS has been reported in some patients receiving blood product transfusions. The incidence of the syndrome has not been defined. A high mortality rate (52%) has been associated with this syndrome (See **PRECAUTIONS**).

Acute Side Effects

Fever, hemolytic anemia, anorexia, stomatitis, hypoglycemia, mucositis, and diarrhea have occurred.

Other Undesirable Side Effects

Headache, blurring of vision, confusion, drowsiness, syncope, fatigue, weakness, edema, thrombophlebitis, hematemesis, nausea, vomiting, weight loss, ataxia, and pain. It is difficult to determine whether these side effects are dose-related or due to the primary or metastatic disease process.

Genitourinary Irritation

Genitourinary irritation following intravesical administration indicated dysuria, cystitis, nocturia, and increased frequency of micturition, hematuria, and other symptoms of local irritation. Approximately 25% of the patients treated experienced irritative symptoms, but not all were unequivocally drug-related and may have been symptoms of the disease. Reports of bladder fibrosis/contraction, which in rare cases have required cystectomy, have been received postmarketing.

Dermatitis

Dermatitis occurred in approximately 10% of the patients treated. It was commonly manifested as palmar rash with desquamation, generally appearing on the extremities and less often on the trunk and also as genital rash. Topical steroids have been employed, but their therapeutic value has not been determined.

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre immediately.

No specific antidote for mitomycin is known. Management of overdosage would include general supportive measures to sustain the patient through any period of toxicity that might occur.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Mitomycin should be given with care to avoid extravasation of the compound into the tissue. If extravasation occurs, cellulitis, ulceration and slough may result.

To reconstitute a vial of mitomycin, add Sterile Water for Injection as listed in the Reconstitution Table below:

Reconstitution Table			
Vial Size	Diluent Added to Vial (mL)	Approximate Available Volume (mL)	Approximate Concentration (mg / mL)
20 mg	40	39.0	0.5

Shake well until dissolved. If the product does not dissolve immediately, shake under warm tap water for approximately two minutes until a solution is obtained.

Intravenous Use

After full hematological recovery from any previous chemotherapy, either of the following Dosage Schedules may be used at 6 to 8 week intervals. Because of cumulative myelosuppression, patients should be re-evaluated after each course of mitomycin and the dose reduced if the patient has experienced any toxicities (see Guide to Dosage Adjustment).

Doses greater than 20 mg / m² do not demonstrate increased effectiveness and are more toxic than lower doses.

- (1) 20 mg / m² intravenously as a single dose via a functioning intravenous catheter.
(2) 2 mg / m² / day intravenously for 5 days. After a drug free interval of 2 days, 2 mg / m² / day for 5 days, thus making the total initial dose of 20 mg / m² given over 10 days.

Intravesical Use

A dose of 20 to 40 mg intravesically once per week for 8 weeks. Patients are advised to abstain from liquids for 12 hours prior to therapy. The patient is catheterized, the bladder is drained and mitomycin is instilled. The solution should be retained for 2 hours. If desired, the patient may rotate positions every 15 minutes, for maximum area-contact.

The following schedule is suggested as a Guide to Dosage Adjustment:

Nadir After Prior Dose		Percentage of Prior Dose to be Given	
Leukocytes	Platelets		
> 4000	>100 000		100%
3000 - 3999	75 000 - 99 999		100%
2000 - 2999	25 000 - 74 999		70%
<2000	<25000		50%

No repeat dosage should be given until leukocyte count has returned to 3000 and platelet count to 75 000.

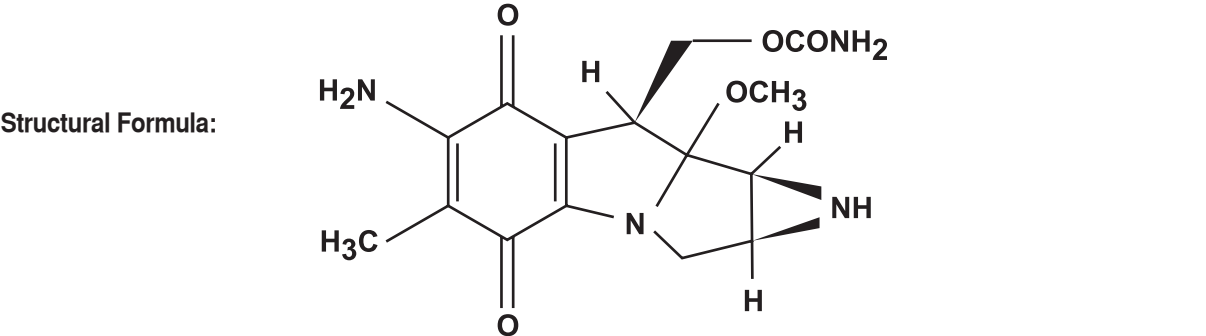
When mitomycin is used in combination with other myelosuppressive agents, the doses should be adjusted accordingly. If the disease continues to progress after two courses of mitomycin, the drug should be stopped since chances of response are minimal.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

Common Name: mitomycin

Chemical Name: 6-amino-1, 1a, 2, 8, 8a, 8b-hexahydro-8 (hydroxymethyl)-8a-methoxy-5-methylaziridino (2', 3':3, 4) pyrrolo (1, 2-a) indole-4, 7-dione carbamate (ester)



Structural Formula:

Molecular Formula: C₁₅H₁₈N₄O₅

Molecular Weight: 334.3 g/mol

Description: Mitomycin is an antibiotic isolated from the broth of *Streptomyces caespitosus* as deep blue violet crystals. It has a melting point of ≥360°C and is slightly soluble in water and organic solvents. It has a pH of 5.5 - 7.5 in water.

Each vial contains mitomycin 20 mg and mannitol 40 mg.

Composition:

Stability and Storage Recommendations

Store at controlled room temperature (15° - 30°C) protected from light.

Reconstituted Solutions

Solutions for Reconstitution: Sterile Water for Injection

Reconstitution Table			
Vial Size	Diluent Added to Vial (mL)	Approximate Available Volume (mL)	Approximate Concentration (mg / mL)
20 mg	40	39.0	0.5

Shake well until dissolved. If the product does not dissolve immediately, shake under warm tap water for approximately two minutes until a solution is obtained.

Reconstituted with Sterile Water for Injection to a concentration of 0.5 mg / mL, mitomycin is stable for 72 hours refrigerated or 6 hours at controlled room temperature (15° - 30°C), protected from light.

Parenteral Products

Reconstituted solutions may be further diluted with one of the following diluents to a concentration of 20 to 40 µg / mL:

IV Fluid	Storage condition	Stability
0.9% Sodium Chloride Injection	15° - 30°C	3 hours
	2° - 8°C	18 hours
Sodium Lactate Injection	15° - 30°C	3 hours
	2° - 8°C	6 hours

The combination of mitomycin (5 mg to 15 mg) and heparin (1000 units to 10 000 units) in 30 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection is stable for 12 hours at room temperature.

The reconstituted and diluted solutions should be inspected for discoloration, haziness, particulate matter and leakage prior to administration. Discard unused portion.

Handling and Disposal

- Preparation of mitomycin should be done in a vertical laminar flow hood (Biological Safety Cabinet - Class II).
- Personnel preparing mitomycin should wear PVC gloves, safety glasses, disposal gowns and masks.
- All needles, syringes, vials and other materials, which have come in contact with mitomycin should be segregated and incinerated at 1000°C or more. Sealed containers may explode. Intact vials should be returned to the manufacturer for destruction. Proper precautions should be taken in packaging these materials for transport. Personnel regularly involved in the preparation and handling of mitomycin should have bi-annual blood examinations.

AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

PrMITOMYCIN FOR INJECTION USP is supplied as a sterile lyophilized powder with mannitol in single use vials containing 20 mg of mitomycin, packaged individually.

PHARMACOLOGY

Mitomycin disappears rapidly from the plasma and there is no evidence of specific tissue localization.

After intravenous injection in dogs, mitomycin appeared in the urine within 5 to 6 minutes. Eighteen to twenty-nine percent is recovered within one hour. Simultaneous creatinine clearance studies indicate that excretion is primarily by glomerular filtration.

In children given intravenous doses, the urinary recovery was 5 to 20% within one hour and was essentially complete in two hours.

TOXICOLOGY

Species	Route	Number of Successive Daily Doses	LD50 (mg / kg / day)
Mice	Intraperitoneal	1	8.5
Mice	Intraperitoneal	5	2.3
Mice	Intravenous	1	7.83
Rats	Intraperitoneal	1	2.5
Rats	Intraperitoneal	5	1.0
Rats	Intravenous	1	3.41
Dogs	Intravenous	1	1.25
Dogs	Intravenous	10	0.125

Repeated Dose Toxicity in Monkeys

No pharmacotoxic signs were observed following intravenous injections of 0.2 or 0.4 mg / kg / day given for 10 consecutive days.

At higher dosage levels (up to 3.2 mg / kg) dose-related pharmacologic signs included moderate to marked anorexia, soft stools, diarrhea, decreased activity, depression, and weight loss. An increase in BUN was noted and on autopsy, damage to renal tubules and the hematopoietic tissue was found.

The toxicity of mitomycin in the four species studied is fairly uniform. Moreover, the constancy of the total dose required to produce lethal effects has been suggested in the toxicity studies. The LD₅₀ as a single intravenous dose was about the same as the total dose in a ten-day schedule.

Clinical signs of intoxication in animals were intestinal and hematopoietic disturbances, hyperthermia non-related to agranulocytosis, tissue hemorrhages, and necrotizing nephrosis. Therefore, diarrhea and neutropenia may offer suitable warnings of impending severe intoxication in humans.

Reporting Side Effects You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by: - Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-eng.php) for information on how to report online, by mail or by fax; or - Calling toll-free at 1-866-234-2345. NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.
--

If you want more information about MITOMYCIN FOR INJECTION USP:

- Talk to your healthcare professional

- Find the full product monograph that is prepared for healthcare professionals and includes this Patient Medication Information by visiting the Health Canada website (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); or by calling the sponsor Accord Healthcare Inc. at 1-866-296-0354.

This leaflet was prepared by:

Accord Healthcare Inc.
3535 Boul. St. Charles Suite 704
Kirkland, Québec
H9H 5B9
Canada

Last revised: July 16, 2018



File Name : 717580 - Mitomycin 20 mg (Can) PIL
Size : 350 x 600(mm)
Colour : Black
Date : 27*10*18

(Back Side)



PrMITOMYCINE POUR INJECTION USP
20 mg de mitomycin par fiole
CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE
Agent antinéoplasique

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

La mitomycine a d'abord été étudiée comme antibiotique au Japon. On s'est aperçu par la suite qu'elle possédait des propriétés antinéoplasiques. Elle inhibe de manière sélective la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Le lieu exact où la mitomycine se lie à l'ADN demeure inconnu. Il existe une corrélation entre le nombre de résidus de guanine et de cytosine dans l'ADN et le degré de réticulation produit par la mitomycine. À fortes concentrations, la mitomycine supprime également l'ARN cellulaire et la synthèse des protéines. Après administration intraveineuse chez l'homme, la mitomycine disparaît rapidement du plasma avec une courbe d'élimination plasmatique biphasique. Le temps requis pour que la concentration sérique diminue de moitié après l'injection d'un bolus de 30 mg est de 17 minutes. L'injection intraveineuse de 30 mg, 20 mg ou 10 mg produit des concentrations sériques maximales de 2,4 µg / mL, 1,7 µg / mL et 0,52 µg / mL respectivement. En général, plus la dose est faible, plus les taux sanguins de mitomycine diminuent rapidement. La clairance est affectée principalement par le métabolisme hépatique, mais le médicament est métabolisé dans d'autres tissus également. Environ 10 % de la dose de mitomycine est excrétée inchangée dans l'urine. Étant donné que les voies métaboliques sont saturées à des doses relativement faibles, le pourcentage excrété dans l'urine augmente avec la dose. Chez l'enfant, l'excrétion de la mitomycine administrée par voie intraveineuse est semblable. La mitomycine n'est pas absorbée en grande quantité dans la vessie après administration intravésicale. Des échantillons plasmatiques en série provenant de 55 patients traités à des doses de mitomycine de 20 mg à 40 mg par institution intravésicale ont été analysés. On n'a décelé la présence de mitomycine (concentrations limites de 10 à 100 ng / mL) dans aucun des échantillons (pour toutes les doses) recueillis durant le traitement et 30 minutes après l'administration du médicament.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La mitomycine est indiquée dans le traitement palliatif comme adjuvant à la chirurgie, la radiothérapie ou la chimiothérapie de l'adénocarcinome de l'estomac ou du colon. Comme agent unique, la mitomycine est indiquée comme traitement topique du carcinome de type transitionnel superficiel (invasion ne dépassant pas le chorion) de la vessie. L'efficacité de la mitomycine a été démontrée chez les patients n'ayant pas eu de chimiothérapie intravésicale préalable et chez ceux dont ce traitement par la thiotepa ou par d'autres antinéoplasiques a échoué.

CONTRE-INDICATIONS

La mitomycine est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité. Elle est également contre-indiquée chez les patients souffrant de thrombocytopénie, de leucopénie, de troubles de la coagulation ou d'une tendance accrue à l'hémorragie causée par d'autres facteurs. L'administration de mitomycine par voie intravésicale est contre-indiquée chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité ou de réaction idiosyncrasique à ce médicament.

MISES EN GARDE

On recommande que la mitomycine soit administrée sous la surveillance d'un médecin qualifié qui connaît bien l'usage des agents chimiothérapeutiques anticancéreux. Étant donné qu'on doit avoir à sa disposition les installations nécessaires pour faire des analyses de laboratoire, on recommande que les patients soient hospitalisés. La mitomycine ne doit pas être administrée aux patients dont le nombre de leucocytes est inférieur à 4000 par mm³, à ceux dont le nombre de plaquettes est inférieur à 150 000 par mm³ ou à ceux qui sont atteints d'une infection potentiellement grave.

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

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

Emploi durant la grossesse

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

Emploi durant l'allaitement

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

PRÉCAUTIONS

La mitomycine doit être administrée de préférence aux patients hospitalisés que l'on peut observer attentivement et fréquemment durant le traitement et après le traitement. On doit l'employer avec extrême prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave.

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

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

On doit avertir les patients à propos de la toxicité potentielle de ce médicament, en particulier de la dépression médullaire. On a signalé une faible incidence de décès par septicémie résultant d'une leucopénie attribuable à ce médicament. On doit surveiller les signes de toxicité rénale chez les patients qui reçoivent de la mitomycine. La mitomycine ne doit pas être administrée aux patients dont la créatinine sérique est supérieure à 1,7 mg pour cent. On a signalé une toxicité pulmonaire associée à la mitomycine. Des cas ont été signalés par suite d'un traitement monothérapeutique ou combiné. La dyspnée et une toux non productive en sont les symptômes classiques. Des signes d'infiltration interstitielle peuvent être présents ou non à la radiographie. Il est possible d'établir un diagnostic de toxicité pulmonaire associé à la mitomycine si les autres étiologies ont été écartées.

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

Des difficultés respiratoires aiguës et un bronchospasme grave ont été signalés par suite de l'administration d'alcaloïdes de la pervenche chez des patients qui avaient reçu antérieurement de la mitomycine ou qui en recevaient simultanément. Cette difficulté respiratoire aiguë s'est manifestée quelques minutes ou quelques heures après l'injection de l'alcaloïde de la pervenche. Le nombre total de doses de chacun de ces médicaments a varié considérablement. L'administration de bronchodilatateurs, de stéroïdes et / ou d'oxygène a produit un soulagement des symptômes. Quelques cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte ont été signalés chez des patients recevant de la mitomycine en association avec un autre médicament, et pour lesquels la FiO2 était supérieure à 50 % tout au long de l'opération. Il faut donc faire attention de n'utiliser que la quantité d'oxygène nécessaire pour obtenir une saturation artérielle adéquate, car l'oxygène est comme tel toxique pour les poumons. Porter une attention particulière au bilan électrolytique et éviter l'hyperhydratation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Toxicité médullaire

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

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

Toxicité pour les téguments et les membranes muqueuses

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

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

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

Toxicité pulmonaire

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

Toxicité rénale

Quelques patients, peu nombreux, ont présenté une augmentation de l'azote uréique du sang par rapport aux valeurs de base d'avant le traitement. Il semble qu'il n'y ait aucune corrélation entre la dose totale administrée ou la durée du traitement et la toxicité rénale. Soixante-quinze pour cent des patients chez qui une toxicité rénale avérée s'est manifestée présentaient des signes de maladie métastatique. Les données ne permettent pas de conclure à ce jour qu'il y ait une relation directe entre l'administration de mitomycine et la toxicité rénale.

Syndrome hémolytique et urémique

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

Effets secondaires aigus

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

Autres effets indésirables

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

Irritation des voies génito-urinaires

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

Dermatite

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Agiter vigoureusement la fiole pendant environ 4 à 5 minutes jusqu'à dissolution complète et obtention de la solution.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

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

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

Agiter vigoureusement la fiole pendant environ 4 à 5 minutes jusqu'à dissolution complète et obtention de la solution.

Usage par voie intraveineuse

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

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

(1) 20 mg / m² par voie intraveineuse en dose unique administrée à travers un cathéter intraveineux.

(2) 2 mg / m² / jour par voie intraveineuse pendant 5 jours. Puis, après un intervalle de 2 jours sans médicament, 2 mg / m² / jour pendant 5 jours, ce qui équivaut à une dose initiale de 20 mg / m² administrée pendant une période de 10 jours.

Usage intravésical

Administer 20 à 40 mg par voie intravésicale une fois par semaine pendant 8 semaines. On doit avertir les patients de ne pas boire dans les 12 heures précédant le traitement. On insère un cathéter dans la vessie du patient, on vide cette dernière, après quoi commence l'insillation de la mitomycine. La solution doit être gardée pendant 2 heures. Au besoin, le patient peut changer de position aux 15 minutes, afin de maximiser la surface de contact. Le tableau ci-dessous sert de guide pour l'ajustement posologique.

Guide pour l'ajustement posologique		
Nadir après la dose antérieure		Pourcentage de la dose antérieure à administrer
Leucocytes	Plaquettes	
> 4000	>100 000	100%
3000 à 3999	75 000 à 99 999	100%
2000 à 2999	25 000 à 74 999	70%
<2000	<25000	50%

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

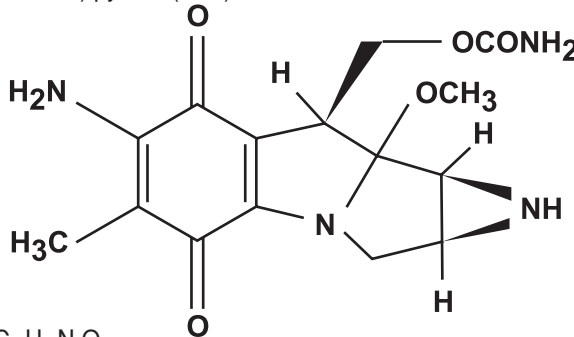
Il faut ajuster la posologie en conséquence si l'on utilise la mitomycine en association avec un autre médicament qui déprime la moelle osseuse. Le traitement devrait être interrompu si la maladie continue de progresser après deux traitements par la mitomycine, car il y a alors peu de chances d'obtenir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

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune: mitomycine

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



Formule développée :

Formule brute :

C₁₈H₁₈N₆O₅

Masse moléculaire : 334,3 g/mol

Description :

La mitomycine est un antibiotique se présentant sous forme de cristaux bleu-violet foncé isolés de *Streptomyces caespitosus*. Elle possède un point de fusion de ≥ 360 °C et est soluble dans l'eau et les solvants organiques. Dans l'eau, elle possède un pH de 5,5 à 7,5. Chaque fiole contient 20 mg de mitomycine et 40 mg de mannitol.

Composition :

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

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

Solutions reconstituées

Solutions pour la reconstitution : Eau stérile pour injection

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

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

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

Produits parentéraux

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

Solutions IV	Conditions d'entreposage	Stabilité
0,9% Sodium Chloride Injection	15° - 30°C	3 hours
	2° - 8°C	18 hours
Sodium Lactate Injection	15° - 30°C	3 hours
	2° - 8°C	6 hours

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

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

Manutention et mise au rebut

- Les préparations de mitomycine doivent être effectuées dans une hotte à flux laminaire vertical (Enceinte de sécurité biologique — classe II).
- Le personnel doit porter des gants en chlorure de polyvinyle, des lunettes de sûreté, des vêtements et un masque jetables.
- Les aiguilles, seringues, fioles et autres instruments qui ont été mis en contact avec la mitomycine doivent être mis à part et détruits par incinération à 1000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant qui se chargera de les détruire. On doit prendre les précautions appropriées au moment d'emballer ces produits pour le transport.

Le personnel affecté régulièrement à la préparation et à la manutention de la mitomycine doit subir des examens hématologiques deux fois l'an.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

La MITOMYCINE POUR INJECTION USP est offerte en fioles à dose unique contenant 20 mg de mitomycine sous forme de poudre lyophilisée stérile et du mannitol. Chaque fiole est emballée individuellement.

PHARMACOLOGIE

La mitomycine disparaît rapidement du compartiment plasmatique et ne semble pas se répartir dans certains tissus spécifiques. Après administration intraveineuse chez le chien, de la mitomycine a été décelée dans l'urine en moins de 5 à 6 minutes. Dix-huit à vingt-neuf pour cent de la dose sont récupérés en moins d'une heure. Des études sur la clairance de la créatinine indiquent que l'excrétion s'effectue principalement par filtration glomérulaire. Chez l'enfant, la quantité récupérée après administration intraveineuse est de 5 à 20 % en moins d'une heure. L'excrétion est essentiellement complète après 2 heures.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë			
Animaux	Voie d'administration	Nombre de doses quotidiennes	DL50 (mg/kg/jour)
Souris	Intrapéritonéale	1	8,5
Souris	Intrapéritonéale	5	2,3
Souris	Intraveineuse	1	7,83
Rats	Intrapéritonéale	1	2,5
Rats	Intrapéritonéale	5	1,0
Rats	Intraveineuse	1	3,41
Chiens	Intraveineuse	1	1,25
Chiens	Intraveineuse	10	0,125

Toxicité chez le singe par suite de doses répétées

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

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

La toxicité de la mitomycine observée chez les quatre espèces étudiées était assez uniforme. De plus, les études sur la toxicité suggèrent que la dose totale nécessaire pour produire des effets létaux est constante. La DL50 déterminée par suite d'une seule injection intraveineuse est à peu près la même que la dose totale administrée sur une période de dix jours. Les signes cliniques de l'intoxication chez l'animal sont des troubles intestinaux et hématopoïétiques, de l'hyperthermie non liée à l'agranulocytose, des hémorragies tissulaires et une nécrose tubulaire rénale. En conséquence, la diarrhée et la neutropénie peuvent être considérées à raison comme une mise en garde concernant une intoxication imminente grave chez l'homme.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Si vous désirez plus d'information à propos de MITOMYCINE POUR INJECTION USP:

- Parler à votre professionnel de santé
- Consulter sur le site de Santé Canada (https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search_recherche)la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et qui inclut des informations utiles sur la façon de traiter le patient ou Appeler le distributeur Accord Healthcare Inc. à 1-866-296-0354.

Ce dépliant a été préparé par :

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9 Canada

Dernière révision : le 16 juillet 2018.



INP012
51 2576 1 717580

