

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

^{Pr}SULFATE DE VINBLASTINE INJECTABLE

Norme Teva

1 mg/mL

(10 mg/10 mL)

Solution stérile

Antinéoplasique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de rédaction : 19 avril 2013

N° de contrôle de la présentation : 141032

PrSULFATE DE VINBLASTINE INJECTABLE

Norme Teva

1 mg/mL

(10 mg/10 mL)

Solution stérile

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique

AVERTISSEMENT

LE SULFATE DE VINBLASTINE INJECTABLE EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE EMPLOYÉ QUE PAR DES MÉDECINS QUI CONNAISSENT BIEN LES EFFETS DES AGENTS CHIMIOTHÉRAPEUTIQUES ANTICANCÉREUX. LA NUMÉRATION GLOBULAIRE DOIT ÊTRE DÉTERMINÉE UNE OU DEUX FOIS PAR SEMAINE. CESSER L'ADMINISTRATION OU RÉDUIRE LA POSOLOGIE DE CE MÉDICAMENT EN PRÉSENCE D'HYPOPLASIE MÉDULLAIRE ANORMALE. LE SULFATE DE VINBLASTINE NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRATHÉCALE.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

D'après les résultats d'études sur des cultures tissulaires, la vinblastine agit différemment des autres antinéoplasiques reconnus, en ce sens qu'elle inhibe sélectivement la mitose dans certaines cellules cancéreuses.

Certaines données indiquent que la vinblastine perturbe le métabolisme cellulaire, notamment l'entrée de l'acide glutamique dans le cycle de l'acide citrique ainsi que sa transformation en urée. Il existe aussi des éléments de preuve selon lesquels l'effet antitumoral de la vinblastine serait dû à son action sur les mécanismes énergétiques de la cellule ainsi qu'à une diminution des taux d'adénosine diphosphate consécutive à un retard de production du nucléotide précurseur. Certains pensent que le ratio thérapeutique dépend des besoins énergétiques accrus des cellules cancéreuses ainsi que de leur rendement énergétique, plutôt faible du fait qu'elles dépendent de la glycolyse. L'hypothèse de la relation entre l'action de la vinblastine et les mécanismes énergétiques de la cellule découle de l'observation que, bien que cet agent ait un effet stathmocinétique et qu'il entraîne divers patrons mitotiques atypiques dans les cellules traitées, de telles modifications cytologiques ont été observées et cliniquement, et expérimentalement en l'absence d'effets oncolytiques.

On a également montré, *in vitro*, que la vinblastine peut prévenir l'envahissement des tissus sains par les cellules malignes, ce qui empêche la propagation du cancer.

La relation entre la vinblastine et le métabolisme des acides aminés a été démontrée par le fait que l'acide glutamique et le tryptophane contrecarrent l'un et l'autre l'effet antitumoral de cet agent. De plus, chez la souris, l'administration d'acide aspartique ou d'acide glutamique a protégé les animaux contre l'effet de doses létales de vinblastine, à cela près que l'acide aspartique n'a pas contrecarré grandement l'effet antitumoral de la vinblastine.

En clinique, la vinblastine s'est avérée constituer un bon traitement palliatif contre diverses tumeurs malignes. Elle produit également une réduction temporaire de la taille de certaines tumeurs sensibles. Son emploi a permis de soulager la douleur et les autres symptômes associés au cancer et, chez certains patients, il a entraîné un retour de l'appétit et un gain pondéral. La durée de la rémission varie d'un patient à l'autre.

Comme la leucopénie est un effet secondaire de la vinblastine, la numération leucocytaire est un paramètre important pour la conduite du traitement. En général, la leucopénie dure d'autant plus longtemps et est d'autant plus prononcée que la dose est élevée, mais les mécanismes de la leucopénie ne sont pas déprimés de manière permanente par la vinblastine, car la leucocytémie retourne à la normale une fois le traitement interrompu. En temps normal, lorsque les leucocytes ont pratiquement tous disparu du sang périphérique, la numération leucocytaire devrait être retournée à la normale. Le nadir des leucocytes survient généralement entre 5 et 10 jours après la dernière dose de vinblastine. La récupération est en général assez rapide, le retour à la normale étant complet après une période supplémentaire de 7 à 14 jours. Si les doses employées dans le traitement d'entretien sont petites, il est possible que la leucopénie ne soit pas importante sur le plan clinique.

La vinblastine n'entraîne généralement pas de thrombopénie très prononcée, mais chez les patients dont la fonction médullaire a récemment été déprimée par la radiothérapie ou l'emploi d'autres agents chimiothérapeutiques, la numération plaquettaire peut chuter à moins de 200 000 plaquettes par mm^3 . Il est d'ailleurs rare que la numération plaquettaire soit inférieure à 200 000 plaquettes par mm^3 si le patient n'a pas reçu de radiothérapie d'autres agents chimiothérapeutiques, même en présence d'une leucopénie importante. Le cas échéant, la thrombopénie fait place à un retour à la normale dans les jours qui suivent la fin du traitement.

La vinblastine n'a généralement pas d'effet important sur la numération érythrocytaire et l'hémoglobininémie. Toutefois, les patients atteints de cancer peuvent être anémiques même s'ils ne reçoivent pas de traitement antinéoplasique.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

Le sulfate de vinblastine est indiqué pour le traitement palliatif des néoplasies suivantes :

1. Tumeurs malignes répondant fréquemment au traitement

Maladie de Hodgkin généralisée (stades III et IV, stadification de Ann Arbor, d'après Rye)

Lymphome lymphocytaire (modulaire ou diffus, peu ou bien différencié)

Lymphome histiocytaire
Mycosis fongoïde (stades avancés)
Carcinome avancé des testicules
Sarcome de Kaposi
Maladie de Letterer-Siwe (histiocytose X)

2. Tumeurs malignes répondant moins souvent au traitement

Choriocarcinome résistant aux autres antinéoplasiques
Cancer du sein (ne répondant ni à la chirurgie endocrinienne, ni à l'hormonothérapie)

Afin d'obtenir une réponse thérapeutique meilleure sans toxicité additionnelle, il arrive souvent qu'on administre plusieurs agents anticancéreux simultanément, en général des médicaments qui possèdent des mécanismes d'action différents et dont les doses toxiques limitant l'emploi sont également différentes. Comme il est rarement possible d'obtenir une réponse aussi bonne avec l'emploi d'un seul agent, la vinblastine fait souvent partie d'un protocole polychimiothérapeutique, car aux doses recommandées, elle n'entraîne pas de dépression marquée de la moelle osseuse et ne cause pas de neuropathie. L'emploi simultané de plusieurs médicaments est une stratégie qui a été mise à profit dans la chimiothérapie de la maladie de Hodgkin.

Maladie de Hodgkin

La vinblastine est l'un des agents antinéoplasiques uniques les plus efficaces pour le traitement de la maladie de Hodgkin. Des cas avancés ont été traités avec succès à l'aide de divers schémas polychimiothérapeutiques comprenant de la vinblastine.

Souvent d'ailleurs, des patients ayant connu une rechute après le protocole MOPP (chlorhydrate de méchloréthamine [moutarde azotée], sulfate de vincristine, prednisone et procarbazine) ont répondu à un traitement combiné comprenant de la vinblastine. Chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement auparavant, l'administration de cyclophosphamide et de vinblastine au lieu, respectivement, d'une moutarde azotée et de vincristine, a été employée comme traitement de rechange de la maladie de Hodgkin au stade avancé.

Les cancers avancés des cellules germinatives des testicules, comme le carcinome embryonnaire, le tératocarcinome et le choriocarcinome, réagissent à l'administration de vinblastine seule, mais une meilleure réponse clinique peut être obtenue si d'autres antitumoraux sont administrés en concomitance. La bléomycine est plus efficace, a-t-on constaté, lorsque le patient a reçu de la vinblastine 6 à 8 heures auparavant, ce procédé stoppant davantage de cellules à l'étape de la métaphase, stade de la division cellulaire pendant lequel la bléomycine exerce son action.

CONTRE-INDICATIONS

La vinblastine est contre-indiquée en cas de leucopénie et ne doit pas être administrée chez les patients atteints d'une infection bactérienne. Toute infection bactérienne doit d'abord avoir été

maîtrisée par l'administration d'antibiotiques ou d'antiseptiques avant que ne commence le traitement par la vinblastine.

Grossesse

Bien qu'aucune malformation fœtale n'ait été associée à l'utilisation de la vinblastine chez l'être humain, on dispose de peu d'information concernant l'emploi de cet agent durant la grossesse. D'après les études menées chez les animaux, la vinblastine pourrait être tératogène, aussi l'emploi de cet agent durant la grossesse est-il contre-indiqué, à moins que les avantages ne l'emportent nettement sur les risques.

MISES EN GARDE

Des cas d'aspermie ont été observés chez l'homme. Chez l'animal, les études ont montré une dégénérescence des cellules germinatives ainsi qu'un arrêt de la division cellulaire au stade de la métaphase.

PRÉCAUTIONS

En cas de numération leucocytaire inférieure à 2000 cellules/mm³ après l'administration de la vinblastine, surveiller les signes d'infection de près jusqu'à ce que la leucocytémie retourne à la normale.

Comme le médicament peut entraîner une leucopénie plus prononcée en cas de cachexie ou d'ulcères cutanés, l'emploi de la vinblastine devrait être évité chez les personnes âgées qui présentent l'une ou l'autre de ces affections.

L'administration de doses modérées de vinblastine ayant déjà entraîné une chute précipitée de la leucocytémie et de la thrombocytémie chez des patients dont la moelle osseuse présentait une infiltration de cellules malignes, l'administration de doses additionnelles de cet agent n'est pas recommandée chez ces patients.

L'administration de faibles doses quotidiennes de vinblastine pendant une période prolongée est déconseillée, même si la dose hebdomadaire totale avoisine celle du schéma thérapeutique recommandé. En effet, le recours à pareille pratique ne procure que très peu de bienfaits thérapeutiques additionnels, voire pas du tout. En fait, il est primordial de s'en tenir à la lettre au schéma posologique recommandé, car des convulsions, des lésions graves et permanentes du système nerveux central et même des décès ont été observés par suite de l'administration, sur une période prolongée, de sept injections quotidiennes de vinblastine totalisant plusieurs fois la dose hebdomadaire recommandée.

Éviter que la solution de vinblastine n'entre en contact avec les yeux. Une grave irritation peut se produire en cas de contamination oculaire accidentelle et, si le produit a giclé sous pression, un ulcère cornéen peut se former. En cas d'éclaboussure, rincer immédiatement les yeux à grande eau.

EFFETS INDÉSIRABLES

Leucopénie

L'effet indésirable le plus fréquent de la vinblastine est la dépression médullaire, qui se manifeste surtout sous forme de leucopénie et qui tend à limiter la dose pouvant être administrée. Avant de lui administrer le médicament, il faut informer le patient des risques de réactions indésirables. La dépression médullaire atteint un maximum dans les 4 à 10 jours qui suivent l'administration du médicament, mais la fonction médullaire retourne à la normale en une à trois semaines.

Exception faite de l'alopecie et de la leucopénie, les effets indésirables de la vinblastine ne durent généralement pas plus de 24 heures.

Appareil digestif

L'administration de vinblastine peut causer des nausées, des vomissements, de la constipation, une vésiculation buccale, un iléus, de la diarrhée, de l'anorexie, des douleurs abdominales, une hémorragie rectale, une pharyngite, une entérocolite hémorragique et un saignement occasionné par un ulcère gastroduodéal latent.

Système nerveux

Les effets neurologiques de la vinblastine peuvent toucher le système nerveux autonome et comprennent les manifestations suivantes : malaises, céphalées, dépression, psychose, paresthésie, neuromyopathie, abolition des réflexes tendineux profonds, névrite périphérique, constipation, engourdissement et convulsions.

Autres effets

L'administration de vinblastine peut causer de l'alopecie, des malaises, de la faiblesse, des étourdissements, de la douleur dans la région de la tumeur ainsi qu'une vésiculation de la peau. Souvent, l'épilation n'est que partielle, et dans certains cas, les cheveux repoussent même si le traitement se poursuit.

Cellulite et phlébite peuvent se produire en cas d'extravasation durant l'injection intraveineuse et, si l'extravasation est importante, une escarre peut se former.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les effets secondaires de la vinblastine étant associés à la dose, ceux-ci peuvent être plus prononcés en cas d'administration d'une dose supérieure à la posologie recommandée. Par ailleurs, une neurotoxicité semblable à celle observée avec le sulfate de vincristine peut se produire en cas de surdosage. Le traitement d'un surdosage présumé comprend les mesures suivantes :

1. Administration d'un antiémétique, ce qui permet habituellement de maîtriser les nausées et les vomissements.
2. Administration de phénobarbital en doses anticonvulsivantes.
3. Surveillance de l'apparition d'un iléus, ce qui peut commander une décompression non chirurgicale du tractus gastro-intestinal.
4. Surveillance de la fonction cardiovasculaire du patient.

5. Évaluation quotidienne de la numération globulaire afin de connaître les besoins transfusionnels. L'effet le plus grave associé au surdosage de vinblastine est la granulopoièse, manifestation qui peut menacer le pronostic vital.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Étant donné que l'ampleur de la leucopénie consécutive à l'administration de vinblastine est variable, on recommande de ne pas administrer cet agent plus d'une fois par période de 7 jours. On sera bien avisé d'amorcer le traitement à raison d'une seule dose intraveineuse de $3,7 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle et d'évaluer la numération leucocytaire par la suite, afin de déterminer la sensibilité du patient.

Une approche conservatrice et simplifiée d'augmentation posologique hebdomadaire est présentée ci-dessous :

Première dose :

Adultes : $3,7 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle

Enfants : $2,5 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle

Deuxième dose :

Adultes : $5,5 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle

Enfants : $3,75 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle

Troisième dose :

Adultes : $7,4 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle

Enfants : $5,0 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle

Quatrième dose :

Adultes : $9,25 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle

Enfants : $6,25 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle

Cinquième dose :

Adultes : $11,1 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle

Enfants : $7,5 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle

Les paliers mentionnés ci-dessus peuvent être utilisés jusqu'à ce que la dose maximale (ne devant pas dépasser $18,5 \text{ mg/m}^2$ chez l'adulte et $12,5 \text{ mg/m}^2$ chez l'enfant) soit atteinte. L'augmentation posologique doit cesser une fois atteinte la dose entraînant une chute de la numération leucocytaire avoisinant les $3000 \text{ cellules/mm}^3$. Chez certains adultes, ce niveau de leucopénie sera atteint avec une dose de $3,7 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle. Chez d'autres, la dose pourrait devoir dépasser $11,1 \text{ mg/m}^2$, voire $18,5 \text{ mg/m}^2$ dans de rares, très rares cas. Chez la plupart des adultes cependant, la dose hebdomadaire se situera entre $5,5$ et $7,4 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle.

Une fois établie la dose de vinblastine produisant le degré de leucopénie mentionné ci-dessus, la dose d'entretien hebdomadaire doit être d'un palier inférieur à celle-ci. En procédant ainsi, on fait en sorte que le patient reçoive la dose maximale ne produisant pas de leucopénie. Il faut cependant insister sur le fait que même s'il s'est écoulé 7 jours depuis l'administration de la dernière dose, la suivante ne doit pas être administrée avant que le taux de leucocytes ne soit remonté à au moins 4000 cellules/mm³. Dans certains cas, on peut observer une activité oncolytique avant même que survienne une leucopénie. Lorsque tel est le cas, il n'est pas nécessaire d'augmenter la dose ou d'administrer des doses subséquentes.

La durée du traitement d'entretien varie en fonction de la maladie traitée et de la combinaison antinéoplasique utilisée. En ce qui a trait à la durée du traitement d'entretien, les opinions divergent même dans le cas de protocoles identiques pour une affection donnée. Ainsi en est-il du traitement d'entretien de la maladie de Hodgkin par le protocole MOPP, pour lequel diverses durées ont été proposées. L'administration d'une chimiothérapie prolongée pour maintenir la rémission comporte plusieurs risques, notamment la survenue d'infections potentiellement mortelles, la stérilité et, possiblement, l'apparition d'autres cancers en raison de la suppression de la surveillance immune. Dans certains types d'affection, la durée de la survie après une rémission complète peut être plus brève que celle obtenue avec des périodes de traitement d'entretien plus courtes. D'un autre côté, à défaut de recevoir un traitement d'entretien, certains patients peuvent connaître une rechute, comme c'est souvent le cas, précocement, après plus de deux ans chez les patients s'étant remis complètement d'un cancer des testicules.

La dose de vinblastine (calculée pour fournir la quantité désirée) peut être injectée dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse en cours ou directement dans une veine. L'injection dans la veine peut être adaptée d'emblée pour le traitement des consultants externes. Dans un cas comme dans l'autre, l'injection peut être faite sur une période de une minute. On peut prévenir la cellulite et la phlébite en prenant soin de faire en sorte que l'aiguille demeure bel et bien dans la veine et qu'aucune trace de solution ne soit injectée à l'extérieur du compartiment vasculaire.

Afin de réduire davantage le risque d'extravasation, on conseille de purger la seringue et l'aiguille avec du sang veineux avant de retirer l'aiguille. La dose ne doit pas être administrée par voie intraveineuse pendant une période prolongée (entre 30 et 60 minutes ou plus), car une telle procédure entraîne souvent une irritation de la veine et augmente le risque d'extravasation.

En raison du risque accru de thrombose, on déconseille d'injecter la solution de vinblastine dans un membre où la circulation est ou peut être compromise en raison d'une compression, d'un néoplasme envahissant, d'une phlébite ou de varicosités.

AVERTISSEMENTS

Une importante irritation peut survenir en cas de fuite de vinblastine dans les tissus environnants lors de l'administration intraveineuse. Le cas échéant, l'injection doit être interrompue immédiatement, et le reste de la solution doit être injecté dans une autre veine. L'injection locale d'hyaluronidase et l'application de chaleur modérée sur la zone d'extravasation aident à disperser le médicament et réduisent, pense-t-on, l'inconfort et le risque de cellulite.

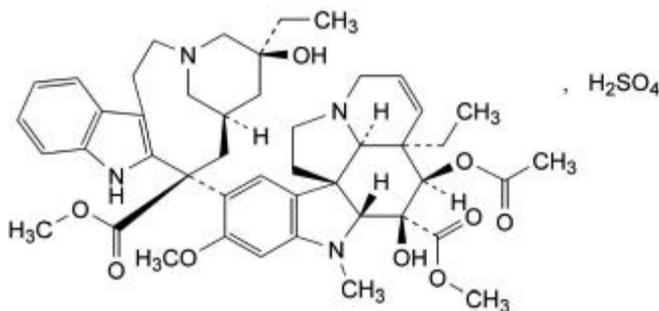
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : sulfate de vinblastine

Dénomination scientifique : sulfate de vincalécoblastine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₄₆H₅₈O₉ N₄ • H₂SO₄

Masse moléculaire : 909 g/mol

Description : Le sulfate de vinblastine est le sulfate d'un alcaloïde obtenu à partir de la pervenche (*Vinca rosea*, Linn) ou de la pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*, G. Don). Le sulfate de vinblastine se présente sous forme de poudre amorphe ou cristalline blanche à jaunâtre soluble dans l'eau, le chloroforme et le méthanol, très légèrement soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'éther.

Composition : Le sulfate de vinblastine injectable contient 1 mg/mL de sulfate de vinblastine ainsi que 0,9 % de chlorure de sodium dans de l'eau stérile pour injection. Cette solution, qui ne contient aucun agent de conservation et dont le pH se situe entre 3,5 et 5,5 est destinée à l'usage unique.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Conserver le sulfate de vinblastine injectable entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière et du gel. Garder la fiole dans sa boîte. Chaque fiole est enveloppée d'un film rétractable en PVC transparent et incolore. **Fiole à usage unique. Jeter toute portion inutilisée. Une fois que la fiole est hors de la boîte et ouverte, son contenu doit être utilisé immédiatement.**

Comme pour tout autre produit médicamenteux pour usage parentéral, il faut s'assurer, avant d'administrer une solution intraveineuse préparée, qu'elle soit claire, qu'elle ne contienne ni précipité ni particules en suspension, qu'elle n'ait pas changé de couleur et que le contenant ne fuie pas. Il ne faut pas utiliser la solution si elle est trouble, a changé de couleur, contient un précipité ou des particules en suspension ou si le contenant fuit.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES POUR LA MANIPULATION DES MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES

Les mesures suivantes sont des précautions recommandées pour la manipulation et la préparation de médicaments cytotoxiques tels que la vinblastine.

1. La préparation doit être faite dans une hotte à flux laminaire vertical (Enceinte de biosécurité de classe II).
2. La personne qui prépare le produit doit porter des gants de PVC, des lunettes de sûreté ainsi qu'un tablier et un masque jetables.
3. Fiole, seringue, aiguille ou autre instrument ayant été en contact avec la vinblastine doit être mis à part et détruit par incinération. Les contenants scellés peuvent exploser s'ils sont fermés hermétiquement. S'il n'est pas possible d'incinérer les déchets, neutraliser la vinblastine résiduelle en immergeant les objets contaminés dans une solution d'hypochlorite de sodium ou de thiosulfate de sodium à 5 %.
4. Les personnes qui manipulent et préparent régulièrement des solutions de vinblastine devraient passer des examens hématologiques deux fois par an.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Le sulfate de vinblastine injectable à 1 mg/mL est offert en fioles à usage unique contenant 10 mg/10 mL (emballage individuel).

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : *Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

Si vous avez des questions ou des inquiétudes concernant votre état, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés

pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)
1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision : Le 19 avril 2013

RÉFÉRENCES

1. Sulfate de vinblastine injectable, Renseignements posologiques par Hospira Healthcare Corporation, Québec, Canada. Date de rédaction: 18 juin. Numéro de contrôle: 114804.