

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}Sulfate de vinblastine injectable

1 mg/mL

Solution stérile

Norme de Pfizer

Agent antinéoplasique

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date de révision :
18 avril 2019

Numéro de contrôle : 223754

^{Pr}Sulfate de vinblastine injectable

1 mg/mL

Solution Stérile

Norme de Pfizer

Agent antinéoplasique

AVERTISSEMENT

LE SULFATE DE VINBLASTINE EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUI NE DOIT ÊTRE UTILISÉ QUE PAR DES MÉDECINS EXPÉRIMENTÉS DANS L'EMPLOI DES CHIMIOTHÉRAPIES ANTINÉOPLASIQUES. IL FAUT EFFECTUER DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES UNE OU DEUX FOIS PAR SEMAINE. IL FAUT CESSER LE TRAITEMENT OU RÉDUIRE LA POSOLOGIE DÈS QUE L'ON OBSERVE UNE DÉPRESSION MÉDULLAIRE ANORMALE. USAGE INTRA VEINEUX SEULEMENT. MORTEL PAR TOUTE AUTRE VOIE D'ADMINISTRATION.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Des études de cultures tissulaires montrent que la vinblastine est un inhibiteur mitotique sélectif de certaines cellules malignes et, à ce titre, elle se distingue des autres médicaments antinéoplasiques connus.

Selon certaines recherches, la vinblastine perturbe le métabolisme cellulaire et l'entrée de l'acide glutamique dans le cycle de l'acide citrique et de l'urée. D'autres recherches montrent que l'action antitumorale de la vinblastine pourrait aussi s'expliquer par son effet sur les mécanismes de production de l'énergie cellulaire et par une diminution de la synthèse de l'adénosine diphosphate provenant d'un retard dans la synthèse des nucléotides. On a émis l'hypothèse selon laquelle l'indice thérapeutique de la vinblastine repose sur les besoins énergétiques plus grands des cellules cancéreuses et sur la capacité réduite de ces cellules à produire de l'énergie parce qu'elles dépendent

de la glycolyse. La vinblastine exerce un effet stathmocinétique et produit des éléments mitotiques atypiques, mais des données expérimentales et cliniques ont montré que de telles modifications cytologiques pouvaient survenir en l'absence d'effets oncologiques; c'est pourquoi les effets de la vinblastine dans la production de l'énergie cellulaire ont été allégués.

Des études *in vitro* ont aussi montré que la vinblastine pouvait empêcher les cellules malignes d'envahir les tissus normaux, faisant ainsi obstacle à la propagation des cellules malignes. Il existe un lien entre la vinblastine et le métabolisme des acides aminés puisqu'il a été démontré que l'acide glutamique ou le tryptophane s'opposait à l'action antitumorale de la vinblastine. De plus, l'acide glutamique et l'acide aspartique ont protégé des souris contre des doses mortelles de vinblastine, bien que l'acide aspartique se soit révélé pour ainsi dire inefficace pour neutraliser l'effet antitumoral de la vinblastine.

En pratique clinique, on a employé la vinblastine dans le traitement palliatif d'un grand nombre d'affections néoplasiques malignes. Dans les cas de tumeurs sensibles au traitement, la vinblastine a entraîné une diminution temporaire du volume de certaines tumeurs. La vinblastine a soulagé la douleur et d'autres symptômes accompagnant une tumeur cancéreuse et a permis à certains patients de recouvrer l'appétit et de reprendre du poids. La durée des rémissions a varié d'un patient à l'autre.

La leucopénie est un effet de la vinblastine auquel on peut s'attendre et le nombre de leucocytes constitue un point de repère important dans le traitement par le sulfate de vinblastine. En général, plus la dose administrée est élevée, plus la leucopénie est prononcée et prolongée. Cependant, le mécanisme de production des leucocytes n'est pas déprimé de façon permanente par la vinblastine puisque le nombre de globules blancs redevient normal lorsque l'on cesse le traitement. Habituellement, le nombre de globules blancs redevient normal après la disparition presque complète des globules blancs dans le sang périphérique. La numération leucocytaire atteint, en général, son nadir 5 à 10 jours après la dernière dose de vinblastine. Le nombre de leucocytes revient habituellement à la normale dans les 7 à 14 jours suivants. Lorsqu'on emploie de petites doses de vinblastine comme traitement d'entretien, il se peut que la leucopénie soit négligeable sur le plan clinique.

D'habitude, le traitement par le sulfate de vinblastine ne diminue pas sensiblement le nombre de plaquettes, mais les patients dont la moelle osseuse a été fragilisée par la radiothérapie ou l'administration d'autres médicaments antinéoplasiques peuvent présenter une thrombocytopénie (moins de 200 000 plaquettes/mm³). Si le patient n'a pas reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie antérieurement, le nombre de plaquettes descend rarement au-dessous de 200 000/mm³, même si une leucopénie franche peut être présente. Dans ce dernier cas, le nombre de plaquettes revient à la normale en quelques jours, dès l'arrêt du traitement.

L'effet de la vinblastine sur le nombre de globules rouges et sur l'hémoglobine est habituellement négligeable. Toutefois, les patients atteints d'une affection maligne peuvent souffrir d'anémie même en l'absence d'un traitement antinéoplasique.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le sulfate de vinblastine est indiqué dans le traitement palliatif des affections néoplasiques suivantes :

1. Néoplasies malignes fréquemment sensibles :

- Maladie de Hodgkin généralisée (stades III et IV de la classification de Rye modifiée par Ann Arbor)
- Lymphomes lymphocytaires (nodulaires et diffus, bien ou mal différenciés)
- Lymphomes histiocytaires
- Mycosis fongoïde (stade avancé)
- Cancer du testicule à un stade avancé
- Sarcome de Kaposi
- Maladie de Letterer-Siwe (histiocytose-X)

2. Néoplasies malignes moins fréquemment sensibles :

- Choriocarcinomes résistants à d'autres agents antinéoplasiques

- Carcinome du sein n'ayant pas répondu à la chirurgie endocrinienne ni à l'hormonothérapie

L'administration concomitante de plusieurs agents antinéoplasiques est de pratique courante en chimiothérapie anticancéreuse. Pour augmenter l'effet thérapeutique sans accroître la toxicité, on a généralement recours à des médicaments aux modes d'action et aux effets nocifs différents. Il est rare que l'on obtienne des résultats aussi efficaces avec un seul agent antinéoplasique. Ainsi, la vinblastine fait souvent partie d'une polychimiothérapie parce que, administrée aux doses recommandées, elle n'entraîne pas de dépression médullaire importante ni de neuropathie. On a déjà eu recours à de telles polychimiothérapies contre la maladie de Hodgkin.

Maladie de Hodgkin

La vinblastine s'est révélée être l'une des monothérapies antinéoplasiques les plus efficaces pour le traitement de la maladie de Hodgkin. Des cas avancés de maladie de Hodgkin ont également été traités par diverses associations de médicaments qui incluaient la vinblastine. Les patients qui ont des rechutes après un traitement avec l'association MOPP-(chlorhydrate de méchloréthamine [moutarde azotée], sulfate de vincristine, prednisone et procarbazine) ont souvent répondu à des associations médicamenteuses qui comprenaient la vinblastine. Un protocole incluant la cyclophosphamide au lieu de la moutarde azotée et la vinblastine au lieu de la vincristine est un autre schéma thérapeutique auquel on a déjà eu recours pour les cas avancés de maladie de Hodgkin jamais traités auparavant.

Les cancers du testicule à cellules germinales à un stade avancé tels que le carcinome embryonnaire, le tératocarcinome et le choriocarcinome sont sensibles à la vinblastine administrée seule, mais on peut obtenir des résultats cliniques supérieurs avec l'administration concomitante de vinblastine et d'autres agents antinéoplasiques. L'efficacité de la bléomycine se trouve renforcée par l'administration de vinblastine 6 à 8 heures avant celle de la bléomycine. Ce traitement permet l'arrêt d'un grand nombre de cellules à la métaphase, stade de la division cellulaire sur lequel la bléomycine est active.

CONTRE-INDICATIONS

Le sulfate de vinblastine est contre-indiqué chez les patients leucopéniques. Il ne doit pas être administré à des patients souffrant d'infections bactériennes. Ces infections doivent être jugulées par un traitement antibiotique ou antiseptique avant l'instauration du traitement par la vinblastine.

Grossesse

Bien qu'aucune anomalie du fœtus humain n'ait, à ce jour, été imputée à l'emploi de la vinblastine, on possède peu de données sur l'utilisation de ce médicament durant la grossesse. Les études chez les animaux indiquent que la vinblastine peut être tératogène. Par conséquent, la vinblastine est contre-indiquée pendant la grossesse, à moins que les avantages thérapeutiques ne l'emportent nettement sur les risques d'effets indésirables.

MISES EN GARDE

Chez l'homme, on a signalé des cas d'aspermie. Les expériences effectuées chez les animaux ont révélé des changements dégénératifs des cellules germinales et un arrêt de la division cellulaire à la métaphase.

Une aménorrhée s'est produite chez certaines patientes traitées par la vinblastine en association avec d'autres médicaments chimiothérapeutiques. La reprise des menstruations était variable.

À l'heure actuelle, aucune donnée scientifique n'indique que la vinblastine est en soi cancérigène chez l'humain, bien qu'une leucémie soit survenue chez certains patients à la suite d'une radiothérapie combinée à un traitement associant la vinblastine et un agent alkylant.

Une maladie hépatique peut modifier l'élimination de la vinblastine dans la bile et ainsi accentuer nettement la toxicité du médicament pour les nerfs périphériques, de sorte qu'il faut ajuster la dose chez les patients qui en sont atteints.

Lorsqu'elle est administrée dans le cadre d'un schéma d'association comportant de la mitomycine, la vinblastine peut entraîner une détresse ou une insuffisance respiratoire aiguë mortelle (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il faut être particulièrement prudent lorsque la vinblastine est utilisée en association avec des agents reconnus pour leur ototoxicité (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

PRÉCAUTIONS

Le facteur limitant la dose de vinblastine est la dépression médullaire. En général, plus la dose administrée est élevée, plus la leucopénie est prononcée et prolongée. Après la survenue d'une leucopénie d'origine médicamenteuse, le retour du nombre de granulocytes à des valeurs normales est une indication que le mécanisme permettant la production des granulocytes n'est pas altéré de façon permanente.

Après un traitement par la vinblastine, on peut s'attendre à ce que le nadir de la numération granulocytaire soit atteint de 5 à 10 jours après la dernière administration du médicament. Une fois le traitement terminé, le rétablissement du nombre de granulocytes est assez rapide et généralement complet au bout de 7 à 14 jours supplémentaires.

Si une leucopénie avec une numération leucocytaire inférieure à 2 000 par mm³ se développe après l'administration de vinblastine, on doit exercer une surveillance étroite du patient pour déceler tout signe d'infection, jusqu'à ce que le nombre de leucocytes revienne à la normale.

En présence de cachexie ou d'ulcérations cutanées, la vinblastine peut provoquer une leucopénie plus marquée. Par conséquent, il faut éviter d'administrer ce médicament aux personnes âgées atteintes de telles affections.

Le traitement par la vinblastine ne réduit généralement pas le nombre de plaquettes de manière significative. Dans le cas d'envahissement médullaire par des cellules malignes, les numérations leucocytaire et plaquettaire peuvent chuter brusquement même avec des doses modérées de vinblastine. Dans de tels cas, il est déconseillé d'administrer d'autres doses de vinblastine.

L'emploi quotidien de faibles doses de vinblastine pendant de longues périodes n'est pas conseillé même si la dose hebdomadaire globale correspond à la dose recommandée. Le recours à un tel schéma posologique n'a procuré qu'une augmentation minime, voire nulle, des bienfaits thérapeutiques. Il est très important de se conformer strictement au schéma posologique recommandé. L'administration, durant de longues périodes, de doses plusieurs fois supérieures aux doses hebdomadaires recommandées réparties sur les sept jours de la semaine a été accompagnée de convulsions, d'une atteinte neurologique sévère et permanente, et a même entraîné la mort.

On doit éviter tout contact de la solution de vinblastine avec les yeux, car il pourrait en résulter une irritation sévère, voire une ulcération de la cornée si la solution est projetée sous pression. En cas de contamination accidentelle, on doit immédiatement rincer l'œil atteint abondamment avec de l'eau.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Lorsqu'elle est administrée dans le cadre d'un schéma d'association comportant de la mitomycine, la vinblastine peut entraîner une détresse ou une insuffisance respiratoire aiguë mortelle, et des cas d'infiltration et d'œdème pulmonaires ont aussi été signalés. Des cas de détresse respiratoire accompagnée d'infiltrats pulmonaires interstitiels ont été signalés chez des patients recevant un schéma composé de vinblastine et de mitomycine, avec ou sans progestérone (MVP ou MV). Des cas de dyspnée et de bronchospasmes sévères ont été signalés suivant l'administration d'alcaloïdes de la pervenche. Ces manifestations ont surtout été observées lorsque l'alcaloïde avait été administré en association avec de la mitomycine C et peuvent être graves en cas de dysfonctionnement pulmonaire préexistant. Elles peuvent apparaître de quelques minutes à plusieurs heures après l'injection de l'alcaloïde de la pervenche, et dans les deux semaines suivant l'administration d'une dose de

mitomycine. Une dyspnée progressive nécessitant un traitement de longue durée peut se produire. La vinblastine ne doit pas être administrée de nouveau dans de tels cas.

Selon des cas signalés, l'administration simultanée par voie orale ou intraveineuse de phénytoïne et d'une chimiothérapie antinéoplasique d'association incluant la vinblastine peut abaisser la concentration sanguine de l'anticonvulsivant et se solder par une augmentation de l'activité convulsive. Bien que la responsabilité des alcaloïdes de la pervenche n'ait pas été établie, un ajustement de la dose de phénytoïne déterminé par une série de mesures de sa concentration sanguine peut se révéler nécessaire lorsque la phénytoïne est employée concomitamment avec la vinblastine.

Il faut faire preuve de prudence chez les patients qui prennent concomitamment des médicaments qui inhibent la biotransformation des médicaments par les isoenzymes hépatiques du cytochrome P450 de la sous-famille CYP3A et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'administration concomitante de vinblastine et d'un inhibiteur de cette voie métabolique peut provoquer des effets indésirables plus graves et/ou d'apparition plus rapide comme la neurotoxicité.

Il faut être particulièrement prudent lorsque la vinblastine est utilisée en association avec des agents reconnus pour leur ototoxicité, comme les oncolytiques à base de sels de platine.

Il a été signalé que l'administration concomitante de cisplatine entraîne une hausse de la concentration plasmatique de vinblastine et que la sévérité de la neutropénie peut changer lorsque le cisplatine est administré concomitamment avec la vinblastine.

Des cas de diminution du taux de filtration glomérulaire potentiellement réversible, de néphrotoxicité, de toxicité pulmonaire, de neuropathie sensorielle périphérique, de neurotoxicité, d'ototoxicité, d'azoospermie, de perte irréversible d'acuité auditive dans les hautes fréquences, de phénomène de Raynaud causant une ischémie et une gangrène digitales, d'hypertension et d'autres manifestations vasculaires (comme l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral) ont été signalés à la suite d'une administration concomitante de vinblastine, de bléomycine et de cisplatine.

Il est possible que l'érythromycine accentue la toxicité de la vinblastine, ce qui peut accroître la sévérité de la neutropénie, de la myalgie et de la constipation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Tableau 1. Effets indésirables	
Système, appareil ou organe	Effets indésirables
Troubles sanguins et lymphatiques	Neutropénie
Troubles endocriniens	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
Troubles du système nerveux	Accident vasculaire cérébral ^a
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Lésion du VIII ^e nerf ^b , ototoxicité
Troubles cardiaques	Infarctus du myocarde ^a

^a En cas de chimiothérapie associant la vinblastine, la bléomycine et le cisplatine.
^b Les manifestations incluent une surdité totale ou partielle qui peut être temporaire ou permanente, ainsi que des troubles de l'équilibre, notamment des étourdissements, un nystagmus et des vertiges.

Leucopénie

La dépression médullaire, surtout la leucopénie, constitue l'effet indésirable le plus courant de la vinblastine et a tendance à en limiter la dose. Avant l'administration du médicament, on doit aviser les patients de la possibilité d'effets indésirables. La dépression médullaire est la plus marquée de 4 à 10 jours après l'administration du médicament et la fonction médullaire se rétablit en 1 à 3 semaines.

À l'exception de l'alopecie et de la leucopénie, les réactions indésirables ne persistent habituellement pas plus de 24 heures.

Appareil digestif

Les manifestations suivantes peuvent se produire : nausées, vomissements, constipation, stomatite vésiculaire, iléus, diarrhée, anorexie, douleurs abdominales, saignement rectal, pharyngite, entéocolite hémorragique et saignement d'un ancien ulcère gastro-duodéal.

Système nerveux

Des effets neurologiques avec atteinte du système nerveux autonome peuvent survenir et comprennent : malaises, céphalées, dépression nerveuse, psychose, paresthésies, neuromyopathie,

perte des réflexes ostéo-tendineux, névrite périphérique, constipation, engourdissements et convulsions.

Réactions diverses

Les manifestations suivantes ont aussi été signalées : alopecie, malaises, faiblesse, étourdissements, douleurs au siège de la tumeur et dermatite vésiculaire. On note que, fréquemment, l'alopecie n'est pas totale et que, dans certains cas, les cheveux repoussent pendant la poursuite du traitement.

Toute extravasation du produit pendant une injection intraveineuse peut entraîner une cellulite et une phlébite, voire même une nécrose si l'épanchement est considérable.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les effets indésirables sont proportionnels à la dose. Par conséquent, on peut s'attendre à ce que les patients qui reçoivent une dose plus élevée que la dose recommandée souffrent d'effets indésirables plus marqués. De plus, il peut survenir des réactions de neurotoxicité semblables à celles associées à l'administration de sulfate de vincristine. Lorsque l'on croit être en présence d'un cas de surdosage, on doit procéder de la façon suivante :

1. Administrer un antiémétique qui permet habituellement de faire cesser les nausées et les vomissements.
2. Administrer du phénobarbital à des posologies anticonvulsives.
3. Surveiller l'apparition possible d'un iléus qui peut nécessiter une décompression non chirurgicale du tractus gastro-intestinal.
4. Surveiller l'appareil cardiovasculaire du patient.
5. Effectuer des numérations globulaires tous les jours pour déterminer s'il est nécessaire d'administrer des transfusions. L'effet le plus grave de doses excessives de vinblastine est la granulopoïèse qui peut menacer le pronostic vital.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le degré de la leucopénie entraînée par la vinblastine peut varier. Il est donc recommandé de ne pas administrer le médicament plus d'une fois tous les 7 jours. Il est prudent de commencer le traitement par une dose intraveineuse unique de $3,7 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle. La numération leucocytaire ultérieure permettra de déterminer la sensibilité du patient à la vinblastine.

Voici un guide posologique simplifié qui prévoit une augmentation graduelle de la dose à intervalles d'une semaine :

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

On recommande de suivre cette progression posologique jusqu'à une dose maximale ne dépassant pas $18,5 \text{ mg/m}^2$ chez l'adulte et $12,5 \text{ mg/m}^2$ chez l'enfant. Par ailleurs, on ne doit plus augmenter la dose lorsque le nombre de leucocytes diminue jusqu'à environ $3\,000 \text{ cellules/mm}^3$. Chez certains adultes, une leucopénie de cette amplitude peut être observée à la dose de $3,7 \text{ mg/m}^2$; chez d'autres adultes, par contre, elle se manifeste à la dose de $11,1 \text{ mg/m}^2$ ou même, très rarement, à la dose de

18,5 mg/m². Mais dans la plupart des cas, chez l'adulte, la posologie hebdomadaire se situe entre 5,5 et 7,4 mg/m².

Une fois que la dose de sulfate de vinblastine produisant le degré de leucopénie donné ci-dessus a été établie, on administre la dose du palier précédent pour le traitement d'entretien. Ainsi, le patient reçoit la dose maximale qui ne cause pas de leucopénie. Il faut souligner que même si le délai de 7 jours est écoulé, la dose suivante de sulfate de vinblastine ne doit pas être administrée avant la remontée des leucocytes à au moins 4 000/mm³. Dans certains cas, l'activité antinéoplasique a lieu avant l'apparition de l'effet leucopénique. Lorsque cela se produit, il n'est pas nécessaire d'augmenter les doses ultérieures.

La durée du traitement d'entretien dépend de la maladie traitée ainsi que de l'association d'agents antinéoplasiques utilisée. Les opinions divergent quant à la durée du traitement d'entretien suivant le même protocole pour une maladie donnée. Par exemple, on a eu recours à des traitements de diverses durées par l'association MOPP pour la maladie de Hodgkin. La chimiothérapie prolongée pour maintenir les rémissions comporte plusieurs risques, entre autres, ceux d'infections gravissimes, de stérilité et même d'autres cancers par suppression de l'immunosurveillance. Dans certains cas, la survie après une rémission complète peut ne pas être aussi prolongée qu'avec un traitement d'entretien de courte durée. Par contre, sans traitement d'entretien, certains patients risquent des rechutes qui pourraient être évitées. Les rémissions complètes chez les patients atteints de cancers du testicule qui n'ont pas reçu un traitement d'entretien pendant au moins 2 ans sont souvent suivies de récurrences précoces.

On peut injecter la dose de vinblastine (calculée pour procurer la quantité de médicament nécessaire) dans une tubulure où perfuse un soluté ou directement dans une veine. La deuxième technique convient mieux pour les patients ambulatoires. Dans les deux cas, l'injection peut se faire en une minute environ. Si l'on prend soin de s'assurer que l'aiguille se trouve bien en place dans la veine et qu'il n'y a pas d'extravasation de solution de vinblastine, il ne se produira pas de cellulite ni de phlébite.

Afin de réduire encore davantage les risques d'extravasation, il est conseillé de rincer la seringue et l'aiguille avec du sang veineux avant de retirer l'aiguille. Ne pas diluer la dose dans une grande quantité de diluant (c.-à-d. 100 à 250 mL) ni l'administrer par perfusion intraveineuse prolongée (de 30 à 60 minutes ou plus), ce qui ne fait qu'accroître le risque d'irritation de la veine et d'extravasation.

Étant donné la possibilité accrue de thrombose, il est déconseillé d'injecter une solution de sulfate de vinblastine dans une extrémité où la circulation est entravée ou risque d'être entravée, par exemple par suite de compression ou d'envahissement tumoral, de phlébite ou de varices.

AVERTISSEMENT

L'extravasation de vinblastine dans les tissus avoisinants peut causer une irritation considérable. En pareil cas, il faut arrêter immédiatement l'injection et injecter la fraction restante dans une autre veine. L'application locale de chaleur modérée et l'injection locale d'hyaluronidase peuvent favoriser la dispersion du produit et réduire ainsi la gêne du patient et le risque de cellulite.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver Sulfate de vinblastine injectable entre 2 et 8 °C. Protéger de la lumière et du gel.

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, de fuites ou d'un précipité. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, ou en présence de particules, de fuites, d'un précipité ou d'un changement de couleur

Flacon à usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

DIRECTIVES SPÉCIALES POUR LA MANIPULATION DES MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES

On recommande de suivre les précautions suivantes pour préparer et manipuler les agents cytotoxiques tels que la vinblastine.

1. Les solutions de vinblastine doivent être préparées sous une hotte à flux laminaire vertical (enceinte de sécurité biologique de classe II).
2. Le personnel qui prépare les solutions de vinblastine doit porter des gants en PVC, des lunettes de protection, ainsi qu'une blouse et un masque jetables.
3. Les flacons, seringues, aiguilles et tout autre matériel ayant été en contact avec la vinblastine doivent être mis à part et détruits par incinération. Les contenants hermétiquement fermés risquent d'exploser. S'il n'est pas possible d'incinérer les déchets, l'ajout d'une solution d'hypochlorite de sodium à 5 % ou de thiosulfate de sodium à 5 % permet de neutraliser la vinblastine.
4. Le personnel qui prépare et manipule régulièrement la vinblastine doit se soumettre à un examen hématologique bi-annuel.

PRÉSENTATION

Sulfate de vinblastine injectable est offert en flacons à usage unique de 10 mg/10 mL, recouverts d'une gaine en plastique transparent ONCO-TAIN^{MD}.

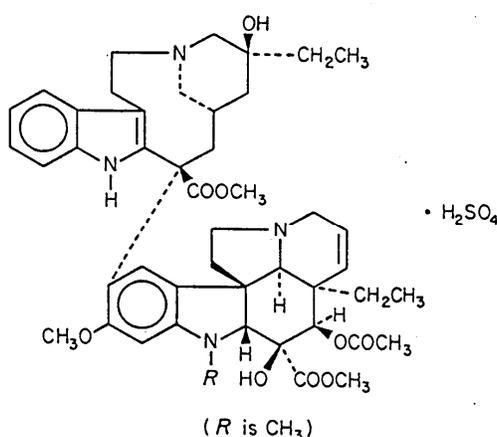
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : sulfate de vinblastine

Nom chimique : sulfate de vincalécoblastine (VLB)

Formule développée :



Formule moléculaire : C₄₆H₅₈O₉N₄.H₂SO₄

Masse moléculaire : 909,07

Description :

Le sulfate de vinblastine est le sel de sulfate d'un alcaloïde extrait de *Vinca rosea Linn* (une plante à fleurs communément appelée « pervenche ») ou de *Catharanthus roseus G. Don*. Le sulfate de vinblastine est une poudre blanche ou tirant légèrement sur le jaune, inodore, hygroscopique, amorphe ou cristalline. Il est soluble dans l'eau et le méthanol, peu soluble dans le chloroforme et l'alcool, et pratiquement insoluble dans l'éther.

Composition : Sulfate de vinblastine injectable est offert sous la forme d'une solution stérile et sans agent de conservation qui contient 1 mg/mL de sulfate de vinblastine et du chlorure de sodium à 0,9 % dans de l'eau pour préparations injectables, ainsi que de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide sulfurique pour l'ajustement du pH.

PHARMACOLOGIE

Comme d'autres alcaloïdes de la pervenche, la vinblastine s'est révélée capable de provoquer un blocage de la mitose en métaphase dans des cultures tissulaires et dans la moelle osseuse des animaux qui l'ont reçue. Mais, étant donné que ces effets ont été observés à des doses auxquelles les tumeurs n'ont vraisemblablement pas été altérées, la relation entre les effets antifusoriaux de ces alcaloïdes et leur mode d'action en tant qu'inhibiteurs de tumeur est discutable. Il a été démontré que la vinblastine stimule la production aérobie d'acide sans inhiber la respiration.

À forte dose, la vinblastine s'est révélée capable d'inhiber la synthèse d'ADN dans des cellules cancéreuses de souris. Les effets prononcés de doses modérées de cet agent sur le renouvellement des molécules d'ARN solubles dans les cellules cancéreuses pourraient expliquer dans une certaine mesure son activité antinéoplasique.

Des chercheurs ont avancé que les médicaments qui induisent un blocage de la mitose en métaphase pourraient s'avérer particulièrement utiles dans le cadre d'un traitement d'association, puisque la synchronisation temporaire des mitoses cellulaires pourrait favoriser l'entrée d'autres médicaments cytotoxiques dans les cellules cancéreuses et accroître la sensibilité de ces dernières à ces médicaments.

En plus de bloquer la mitose en métaphase et d'inhiber la synthèse d'ARN, le sulfate de vinblastine interférerait avec le métabolisme des acides aminés. Il exerce également certains effets

immunosuppresseurs. On a signalé des cas de résistance croisée avec la vincristine. Les effets sélectifs de la vinblastine seraient attribuables à un certain nombre de facteurs liés au métabolisme d'enzymes régissant l'énergie cellulaire et à la perméabilité de la membrane cellulaire.

PHARMACOCINÉTIQUE

Au cours d'une étude pharmacocinétique menée auprès de trois patients, l'élimination de la vinblastine après son injection par voie intraveineuse s'est déroulée en trois phases; les demi-vies moyennes étaient de 3,9, de 53 et de 1173 minutes. La vinblastine a été métabolisée en désacétylvinblastine, probablement dans le foie. Une dose de vinblastine ayant été radiomarquée au niveau du noyau indole (noyau aromatique) a été administrée à un patient. En l'espace de 72 heures, 13,6 % de la substance radioactive totale avaient été excrétés dans l'urine, et 9,9 %, dans les fèces. Il restait environ 73 % de la substance radioactive dans l'organisme après 6 jours.

La vinblastine n'est pas absorbée de manière fiable par le tractus gastro-intestinal. Elle est rapidement éliminée de la circulation sanguine et pénètre peu dans le liquide céphalo-rachidien.

TOXICITÉ

Toxicité aiguë

Selon les données disponibles, la DL₅₀ moyenne (+ erreur type) de la vinblastine administrée par voie intraveineuse est de $17,47 \pm 1,57$ mg/kg (min.-max. : $11,99 \pm 1,95$ - $22,44 \pm 3,56$ mg/kg) chez la souris. La DL₅₀ s'est établie à $33,12 \pm 5,03$ mg/kg lors de l'administration par voie orale et à $3,2 \pm 0,02$ mg/kg lors de l'administration par voie intrapéritonéale.

Dans le cadre d'une étude comparative menée chez la souris sur la vinblastine administrée par voie intraveineuse, la DL₅₀ de Vinblastine pour injection B.P. (DBL) s'est établie à 13,84 mg/kg et celle de Velbe (Lilly), à 13,82 mg/kg (12,93-15,37 mg/kg).

Les études de toxicité chez l'animal ont démontré que l'injection d'une dose unique non létale de vinblastine entraîne une diminution du nombre de granulocytes, mais qu'elle n'a aucun effet sur la numération lymphocytaire. La numération globulaire s'est rétablie en l'espace de 4 à 5 jours dans le sang périphérique. L'administration de doses importantes de vinblastine a provoqué une leucopénie fatale, ainsi qu'une anorexie, une perte de poids et quelques épisodes de diarrhée en phase préterminale. Chez les souris, la vinblastine inhibe la réponse de l'utérus aux effets des estrogènes; cela dit, cette inhibition est atténuée par l'acide folinique. Chez le chien et la souris, la vinblastine prolonge la durée de l'anesthésie et du sommeil induits par les barbituriques.

RÉFÉRENCES

1. Cosgriff, T.M. The metabolic effects of the periwinkle alkaloid vinblastine. *Minnesota Medicine*, July 1980 (p. 977).
2. Johnson, I.S., Wright, H.F. and Svoboda, G.H. Antitumour principles derived from Vinca Rosea. *Linn. Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 3:12, 1960.
3. Neuss et al. Vinca Alkaloids XI Structures of Leurocristine and Vincalukoblastine. *J. Amer. Chem. Soc.* 84: 1509, 1962.
4. Cytotoxic Drugs In the Treatment of Cancer. Ed. E. Boesen and W. Davis. Edward Arnold, London, p. 151, 1969.
5. Johnson, *et al.* *Cancer Res.* 23:1390, 1963.
6. Cardinali, *et al.* *Blood* 21:102, 1963.
7. Wagner, *et al.* *Science* 162:569, 1968.
8. Svoboda, *et al.* *J. Pharm. Sci.* 57:707, 1962.
9. Owellen, R.J., *et al.* Pharmacokinetics and Metabolism of Vinblastine in Humans. *Cancer Res.* 37:2597, 1977.
10. Martindales. The Extra Pharmacopoeia. The Pharmaceutical Press, London. 28th Edition, p. 230, 1982.
11. Hwang, Y.F., *et al.* Vinblastine - induced thrombocytosis. *The Lancet II*, 1075, 1969.
12. Samson, F.E. *A Rev. Pharmac. and Toxic.* 16:143, 1976.
13. Bonadonna, G., *et al.* Comparative Effects of Vinblastine and Procarbazine in Advanced Hodgkin's Disease. *Europ. J. Cancer* 5:393, 1969.
14. Aksoy, *et al.* Megaloblastic Anemia in the course of Vinblastine Sulphate Therapy. *Blut.* 19:57, 1969.
15. Johnson, I.S., *et al.* Experimental Basis for Clinical Evaluation of Anti-Tumour Principles Derived from Vinca Rosea Linn. *J. Lab. & Clin. Med.*
16. Eckhardt, S. Treatment of lymph-node tumors with vinblastine. *Therapa Hungarica.* 17:57, 1969.

RÉFÉRENCES (suite)

17. Flatow, F.A., *et al.* Treatment of Advanced Hodgkin's Disease With Vinblastine or Procarbazine. *Cancer Chemotherap. Reports* 53:39, 1969.
18. Fujimoto, S., *et al.* Studies on pre-operative cancer chemotherapy. *Cancer* 24:433, 1969.
19. Gedda, L. The stathmokinetic agents. *Acta. Gen. Med. Gem.* 17:185, 1968.
20. Gersanovich, M.H., *et al.* Treatment of generalized lymphogranulomatosis and reticulo-endothelioma with vinblastine. *Ther. Hungarica* 17:61, 1969.
21. Graf, F. Experience with the vinblastine treatment of lymphogranulomatosis. *Ther. Hungarica* 17:71, 1969.
22. Healy, J.F., *et al.* Vinblastine plus vincristine. *Lancet* 1:624, 1969.
23. Jelliffe, A.M. Vinblastine in the treatment of Hodgkin's Disease. *Brit. J. Cancer* 23:44, 1969.
24. Neustadt, Z.M. Laboratory examinations in patients suffering from generalized lymphogranulomatosis and tumorous reticulosis treated with vinblastine with special regard to evaluation of the efficiency and toxicity of the drug. *Ther. Hungarica* 17:67, 1969.
25. Solomon, J., *et al.* Relative Value of Nitrogen Mustard and Vinblastine in Treatment of Lymphoma. *Prac. Amer. Assoc. Cancer Res.* 10:85, 1965.

Dernière révision : 18 avril 2019

Pfizer Canada SRI
Kirkland (Québec)
H9J 2M5