

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Pr ^{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 révision : Le 22 octobre 2019

N° de contrôle de la présentation : 232618

Pr SULFATE 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 EST POUR LA VOIE INTRA VEINEUSE SEULEMENT. L'ADMINISTRATION PAR UNE AUTRE VOIE EST FATALE.

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.

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 cancérogène 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.

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.

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'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.

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 graves 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 gravité 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 gravité de la neutropénie, de la myalgie et de la constipation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Tableau 1. – Effets indésirables	
<u>Système, appareil ou organes</u>	<u>Effets indésirables</u>
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 ^c 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

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 gastroduodénal 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 granulopoïèse, 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 mg/m² 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 mg/m² de surface corporelle

Enfants : 2,5 mg/m² de surface corporelle

Deuxième dose :

Adultes : 5,5 mg/m² de surface corporelle

Enfants : 3,75 mg/m² de surface corporelle

Troisième dose :

Adultes : 7,4 mg/m² de surface corporelle

Enfants : 5,0 mg/m² de surface corporelle

Quatrième dose :

Adultes : 9,25 mg/m² de surface corporelle

Enfants : 6,25 mg/m² de surface corporelle

Cinquième dose :

Adultes : 11,1 mg/m² de surface corporelle

Enfants : 7,5 mg/m² de surface corporelle

Les paliers mentionnés ci-dessus peuvent être utilisés jusqu'à ce que la dose maximale (ne devant pas dépasser 18,5 mg/m² chez l'adulte et 12,5 mg/m² 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 cellules/mm³. Chez certains adultes, ce niveau de leucopénie sera atteint avec une dose de 3,7 mg/m² de surface corporelle. Chez d'autres, la dose pourrait

devoir dépasser 11,1 mg/m², voire 18,5 mg/m² dans de rares, très rares cas. Chez la plupart des adultes cependant, la dose hebdomadaire se situera entre 5,5 et 7,4 mg/m² 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.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver le sulfate de vinblastine injectable entre 2 °C et 8 °C. Garder 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. **Fioles 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 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

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

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

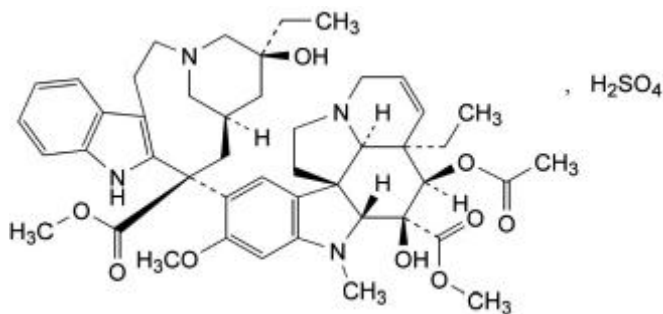
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : sulfate de vinblastine

Dénomination scientifique : sulfate de vincalécoblastine

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{46}H_{58}O_9 N_4 \cdot H_2SO_4$

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.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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 avez des questions ou des inquiétudes concernant votre état, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

On peut se procurer le présent document et les renseignements thérapeutiques, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : druginfo@tevacanada.com

Télécopieur : 1-416-335-4472

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 : 22 octobre 2019

RÉFÉRENCE

1. Sulfate de vinblastine injectable, Monographie de produit par Pfizer Canada ULC, Québec, Canada. Date de rédaction : 18 avril 2019. Numéro de contrôle 223754.