

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSULFATE DE vinCRIS^tine INJECTABLE

USP

1 mg/mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique

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

Date de révision :
Le 12 octobre 2022

N° de contrôle de la présentation : 263864

PrSULFATE DE vincristine INJECTABLE
USP
1 mg/mL

CLASSE THÉRAPEUTIQUE
Antinéoplasique

AVERTISSEMENT : LE SULFATE DE VINCRIStINE 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.

Cette préparation doit être administrée par des personnes qui connaissent bien le mode d'emploi du Sulfate de vincristine injectable. Il est extrêmement important que l'aiguille intraveineuse ou le cathéter soit placé adéquatement avant l'injection de la vincristine. En effet, l'épanchement de liquide dans le tissu environnant pendant l'administration de sulfate de vincristine injectable peut provoquer une forte irritation. En cas d'extravasation, interrompre l'injection immédiatement et administrer le reste de la dose dans une autre veine. L'injection locale d'hyaluronidase et l'application d'un peu de chaleur aident à disperser le médicament et semblent diminuer la douleur et le risque de cellulite.

Pour réduire le risque d'erreur d'administration mortelle due à l'utilisation d'une autre voie que celle prévue, il faut diluer le Sulfate de vincristine injectable dans un contenant de plastique souple sur lequel doit figurer clairement la mention :

« POUR USAGE INTRAVEINEUX SEULEMENT – L'ADMINISTRATION PAR UNE AUTRE VOIE EST FATALE. »

Voir la section « Mises en garde » pour le traitement des patients ayant reçu par inadvertance du sulfate de vincristine injectable par voie intrathécale.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

On ne connaît pas entièrement le mode d'action du sulfate de vincristine. Toutefois, les épreuves *in vitro* ont démontré que la vincristine possède un effet inhibiteur sur les fuseaux achromatiques. On a associé cette inhibition à une liaison réversible du médicament aux protéines des microtubules et des fuseaux achromatiques, liaison se produisant durant la phase S. La vincristine entraverait également la synthèse de l'ARN. Que ces deux mécanismes en soient responsables ou non, la vincristine stoppe la division cellulaire au stade de la métaphase.

Chez les cancéreux, les études pharmacocinétiques ont montré une élimination sérique triphasique à la suite d'une injection intraveineuse rapide. Les demi-vies initiale, moyenne et terminale sont de 5 minutes, de 2,3 heures et de 85 heures (en moyenne) (écart : 19 à 155 heures) respectivement. Chez l'humain comme chez l'animal, l'organe excréteur principal est le foie; environ 80 % de la dose injectée se retrouve dans les fèces et de 10 % à 20 % se retrouvent dans l'urine. Quinze à trente minutes après l'injection, plus de 90 % du médicament est passé du sang aux tissus, compartiment où il est lié fortement, mais non de manière irréversible.

L'observation d'atteinte neuroméningée chez des patients répondant pourtant bien au traitement par la vincristine laisse supposer que ce médicament ne pénètre pas très bien dans le liquide céphalorachidien.

La vincristine ne semble pas avoir d'effets constants ou significatifs sur les plaquettes ou les hématies. En effet, une thrombopénie présente au début du traitement par la vincristine peut en fait régresser avant même que survienne la rémission de la fonction médullaire.

Les patients dont la fonction médullaire est normale ne souffrent pas de leucopénie importante si la vincristine est employée aux doses recommandées.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le SULFATE DE VINCRISTINE INJECTABLE est indiqué pour le traitement des cas de leucémie aiguë.

La vincristine s'est également révélée utile en association avec d'autres agents oncolytiques dans le traitement des affections suivantes : maladie de Hodgkin, sarcomes des tissus mous et de structures spécialisées, sarcome ostéogénique, cancer du sein, cancer du poumon à petites cellules, cancer du col, mélanome malin, cancer recto-colique, lymphome non hodgkinien et tumeur de Wilms.

Les principes actuels de la chimiothérapie du cancer comprennent l'administration concomitante de plusieurs agents. Pour accroître l'effet thérapeutique sans augmenter la toxicité, le choix se porte en général sur des agents qui possèdent des toxicités cliniques limitant la posologie et des mécanismes d'actions distincts. Il est rare qu'on obtienne d'aussi bons résultats avec des agents uniques. On emploie donc souvent la vincristine comme élément d'une polychimiothérapie, car d'une part elle n'entraîne pas d'hypoplasie médullaire importante lorsqu'elle est administrée aux doses recommandées, et que d'autre part sa toxicité clinique reste unique (neuropathie).

On a mis au point des protocoles polychimiothérapeutiques pour traiter toute une gamme de cancers chez les enfants. Une telle polychimiothérapie est à envisager pour les jeunes patients souffrant des affections suivantes : neuroblastome, sarcome ostéogénique, sarcome d'Ewing, rhabdomyosarcome, tumeur de Wilms, maladie de Hodgkin, lymphomes non hodgkiniens, carcinome embryonnaire des ovaires et rhabdomyosarcome de l'utérus.

Les patients atteints de purpura thrombopénique idiopathique vrai qui ne répondent ni à la splénectomie ni à un traitement de courte durée par des corticostéroïdes peuvent répondre à la vincristine, mais ce médicament n'est pas recommandé comme traitement de premier recours. Chez certains patients, l'administration hebdomadaire de sulfate de vincristine aux doses recommandées pendant 3 à 4 semaines a produit des rémissions permanentes. Toutefois, si le patient ne répond pas au traitement après 3 à 6 doses, il est peu probable que des doses additionnelles produisent des résultats.

CONTRE-INDICATIONS

Le SULFATE DE VINCRISTINE INJECTABLE ne doit pas être administré aux patients atteints de la forme démyélinisante de la maladie de Charcot-Marie-Tooth. On doit porter une attention particulière à tous les états mentionnés sous les rubriques « **MISES EN GARDE** » et « **PRÉCAUTIONS** ».

MISES EN GARDE

CETTE PRÉPARATION EST DESTINÉE À L'USAGE INTRAVEINEUX SEULEMENT. ELLE NE DOIT ÊTRE ADMINISTRÉE QUE PAR DES PERSONNES EXPÉRIMENTÉES DANS L'EMPLOI DU SULFATE DE VINCRISTINE INJECTABLE. L'administration de vincristine par voie intrathécale entraîne généralement le décès.

Pour réduire le risque d'erreur d'administration mortelle due à l'utilisation d'une autre voie que celle prévue, il faut diluer le SULFATE DE VINCRISTINE INJECTABLE dans un contenant de plastique souple sur lequel doit figurer clairement la mention : « POUR USAGE INTRAVEINEUX SEULEMENT – L'ADMINISTRATION PAR UNE AUTRE VOIE EST FATALE. »

Le retrait immédiat du liquide céphalorachidien et le drainage avec du lactate de Ringer et d'autres solutions n'ont pas empêché la paralysie ascendante et la mort chez des patients ayant reçu par inadvertance de la vincristine par voie intrathécale. Dans un cas, le traitement suivant, **administré immédiatement après l'injection intrathécale**, a permis de stopper la paralysie chez un adulte et d'obtenir un certain rétablissement fonctionnel :

1. La plus grande quantité possible de liquide céphalorachidien a été drainée par voie lombaire.
2. L'espace sous-arachnoïdien a été rincé avec du lactate de Ringer en perfusion continue dans un ventricule cérébral latéral à raison de 150 mL/heure. Le liquide a été drainé par voie lombaire, puis le lactate de Ringer a été remplacé par du plasma frais congelé sitôt qu'on en a eu de disponible.

3. Une quantité de 25 mL de plasma frais congelé dilué dans 1 L de lactate de Ringer a été perfusée au moyen du cathéter ventriculaire cérébral à raison de 75 mL/heure. La solution a ensuite été drainée par voie lombaire. La vitesse de perfusion a été réglée de manière à maintenir un taux de protéines de 150 mg/dL dans le liquide céphalorachidien.
4. On a administré 10 g d'acide glutamique par voie intraveineuse pendant 24 heures, suivis de 500 mg 3 f.p.j. par voie orale pendant un mois ou jusqu'à ce que la fonction neurologique se soit rétablie. Il n'est pas certain que l'acide glutamique joue un rôle dans ce traitement; il pourrait en fait ne pas être essentiel.

La vincristine peut nuire au fœtus si elle est administrée durant la grossesse. Des malformations fœtales ont été observées chez les survivants de souris et de hamsters auxquels on a administré des doses de vincristine ayant causé une résorption de 23 % à 85 % des fœtus. Cinq singes ont reçu des doses uniques de vincristine du 27^e au 34^e jour de la grossesse; trois des fœtus étaient normaux à terme et deux fœtus viables à terme présentaient des malformations évidentes.

Chez plusieurs espèces animales, des doses de vincristine non toxiques pour la mère peuvent produire des effets tératogènes ou entraîner la mort de l'embryon. Il n'existe pas d'étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. La patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus si elle emploie ce médicament durant la grossesse ou qu'elle devient enceinte au cours du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent être averties d'éviter la grossesse.

PRÉCAUTIONS

La néphropathie urique aiguë pouvant survenir à la suite de l'administration d'agents oncolytiques a également été signalée avec le SULFATE DE VINCRISTINE INJECTABLE. En présence de leucopénie ou d'une complication infectieuse, l'administration d'une autre dose de vincristine demande mûre réflexion.

D'autres agents et voies d'administration peuvent être nécessaires si le diagnostic met en évidence une atteinte neuroméningée, car il semblerait que le sulfate de vincristine ne pénètre pas la barrière hémato-encéphalique en quantités suffisantes. Il faut porter une attention particulière à la posologie et aux effets secondaires neurologiques du sulfate de vincristine lorsqu'on administre ce médicament à des patients souffrant d'une atteinte neuromusculaire préexistante ou lorsque d'autres médicaments potentiellement neurotoxiques sont employés.

Des difficultés respiratoires aiguës et un bronchospasme grave ont été signalés à la suite de l'administration d'alcaloïdes de la pervenche. De telles réactions sont survenues surtout lorsque l'alcaloïde de la pervenche a été administré en association avec la mitomycine C. Ces réactions peuvent se produire quelques minutes ou plusieurs heures après l'injection de l'alcaloïde de la pervenche.

Il faut faire attention d'éviter la contamination oculaire lorsqu'on travaille avec des doses cliniques de vincristine. Une grave irritation (voire une ulcération de la cornée si le médicament

a giclé sous pression) peut se produire en cas de contamination accidentelle. En pareille situation, rincer les yeux immédiatement à grande eau.

Comme la toxicité clinique limitant la dose se manifeste par des effets neurotoxiques, l'évaluation clinique (antécédents, examen physique) est nécessaire pour déterminer si la posologie a besoin d'être modifiée. Après une administration de vincristine, certaines personnes subissent une diminution de la numération leucocytaire ou plaquettaire, en particulier si elles ont déjà reçu un traitement ou si la maladie elle-même a entraîné une hypoplasie médullaire. En conséquence, une numération globulaire doit être effectuée avant l'administration de chaque dose. Étant donné qu'une augmentation marquée de l'acide urique sérique peut également se produire durant l'induction de la rémission de la leucémie aiguë, il convient soit de déterminer fréquemment l'uricémie durant les trois ou quatre premières semaines du traitement, soit de prendre des dispositions visant à prévenir la néphropathie urique aiguë. On devrait consulter le laboratoire qui pratique ces épreuves pour connaître la gamme des valeurs considérées comme normales.

Interactions médicamenteuses

Selon certaines données, l'administration simultanée de phénytoïne et d'une polychimiothérapie antinéoplasique (comprenant du sulfate de vincristine) par voie orale ou intraveineuse a produit une diminution des taux sanguins de l'anticonvulsivant et une augmentation des crises. L'ajustement de la posologie doit se faire en fonction de mesures sérielles des taux sanguins. On n'est pas certain du rôle que joue la vincristine dans cette interaction; en effet, cette interaction pourrait être due à une diminution de l'absorption de la phénytoïne ou à une augmentation de la vitesse de métabolisme et d'élimination de cet anticonvulsivant.

Les épreuves de laboratoire *in vivo* et *in vitro* n'ont pas permis de démontrer hors de tout doute que ce produit est mutagène. Aucune étude n'a été faite chez l'être humain en ce qui a trait à la fécondité après l'administration de vincristine seule pour le traitement d'affections malignes. D'après certains rapports cliniques portant autant sur des hommes que sur des femmes ayant reçu une polychimiothérapie comprenant de la vincristine, l'azoospermie et l'aménorrhée peuvent survenir chez les patients pubères. Le rétablissement des fonctions reproductrices ne s'est produit que chez certains d'entre eux, plusieurs mois après la fin du traitement. Il y a beaucoup moins de risque d'azoospermie ou d'aménorrhée permanente si le même traitement est administré avant la puberté.

Des affections malignes secondaires sont apparues chez des patients ayant reçu une polychimiothérapie comprenant de la vincristine et des carcinogènes connus. Le rôle de la vincristine dans cette réaction n'a pas été établi. Bien que d'envergure limitée, une étude portant sur l'effet carcinogène de la vincristine administrée par voie intrapéritonéale à des rats et à des souris n'a mis en évidence aucun effet carcinogène.

On ne sait pas si ce médicament se diffuse dans le lait maternel. Puisque plusieurs médicaments se diffusent dans le lait maternel et que la vincristine peut causer des effets secondaires graves chez les nourrissons allaités au sein, il faut décider, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère, d'interrompre soit l'allaitement, soit l'administration du médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES

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.

Généralement, les effets indésirables sont réversibles et dépendent de la dose. L'effet indésirable le plus courant est l'alopécie; les effets les plus difficiles à surmonter sont d'origine neuromusculaire.

Les effets secondaires que sont la leucopénie, les douleurs névritiques et la constipation sont généralement de courte durée (c.-à-d. moins de 7 jours) lorsque le médicament est administré en doses hebdomadaires uniques. La réduction de la posologie peut entraîner une diminution ou une disparition de ces effets. Ils semblent augmenter si la quantité de médicament calculée est administrée en doses fractionnées. D'autres effets secondaires, comme l'alopécie, la perte sensorielle, la paresthésie, la difficulté à marcher, la démarche saccadée, la perte des réflexes tendineux profonds et l'amyotrophie peuvent persister tout au long du traitement, voire plus longtemps encore. Les troubles sensitivo-moteurs généralisés peuvent s'aggraver progressivement au cours du traitement. Dans la plupart des cas, ils auront disparu environ six semaines après la fin du traitement, mais chez certains patients, les troubles neuromusculaires peuvent persister plus longtemps. Les cheveux peuvent repousser au cours du traitement d'entretien. Outre la constipation (mentionnée ci-dessous), un iléus paralytique peut se produire, en particulier chez les jeunes enfants. Cet iléus, qui peut faire penser à un « abdomen chirurgical », disparaît de lui-même si l'on interrompt temporairement le traitement par la vincristine et qu'on administre des soins symptomatiques.

L'apparition d'effets secondaires neuromusculaires est souvent séquentielle. Au début du traitement, seuls des troubles sensitifs et la paresthésie se manifestent. Peuvent apparaître ensuite des douleurs névritiques et, plus tard, des troubles moteurs. Aucun agent capable de faire rétrocéder les effets secondaires neuromusculaires du sulfate de vincristine n'a été signalé à l'heure actuelle.

Des convulsions, souvent accompagnées d'hypertension, ont été observées chez quelques patients recevant du sulfate de vincristine.

Dans de rares cas, on a observé un syndrome d'antidiurèse inappropriée chez des patients traités par du sulfate de vincristine. Décrit en association avec plusieurs états pathologiques, ce syndrome présente une hyponatrémie avec excrétion urinaire élevée de sodium, mais sans atteinte rénale ou surrénale, hypotension, déshydratation, hyperazotémie ou œdème clinique. La réduction de l'apport hydrique permet de diminuer l'hyponatrémie et la fuite rénale de sodium.

La constipation peut être causée par des fécalomes dans la partie supérieure du côlon, aussi le rectum peut-il sembler vide à l'examen physique. Colique abdominale et vacuité du rectum peuvent induire le médecin en erreur. Une radiographie plane de l'abdomen s'avère utile pour vérifier si tel est le cas. Tous les sujets présentant ce problème ont été soulagés par des lavements hauts et des laxatifs. On recommande que tous les sujets qui reçoivent du sulfate de vincristine suivent un traitement préventif systématique contre la constipation.

Parmi les autres manifestations signalées, on retrouve les effets indésirables suivants : crampes abdominales, ataxie, pied tombant, perte de poids, hypertension, hypotension, éruptions cutanées, atrophie optique avec cécité, cécité corticale transitoire, fièvre, paresthésie et engourdissement des doigts ou des orteils, ulcères buccaux, céphalées, vomissements, diarrhée et nécrose ou perforation intestinale. Des cas de polyurie, de dysurie et de rétention urinaire consécutifs à une atonie de la vessie ont été signalés. Si cela est possible, il convient d'interrompre l'administration d'autres médicaments entraînant de la rétention urinaire durant les premiers jours qui suivent l'administration de la vincristine, en particulier chez les personnes âgées.

Des manifestations d'une atteinte des nerfs crâniens dont la parésie isolée ou la paralysie des muscles contrôlés par les nerfs moteurs crâniens peuvent apparaître en l'absence de toute autre atteinte motrice; ce sont les muscles extra-oculaires et laryngés qui sont le plus souvent touchés. Des cas de myalgie ainsi que de douleurs à la mâchoire, au pharynx, aux glandes parotides, aux os, au dos et aux membres ont été signalés; ces douleurs peuvent être intenses.

Le sulfate de vincristine ne semble pas avoir d'effets constants ni significatifs sur les plaquettes ou les hématies.

L'hypoplasie médullaire grave ne constitue généralement pas un effet majeur limitant la dose. Toutefois, des cas d'anémie, de leucopénie et de thrombopénie ont été signalés. En outre, une thrombopénie présente au début du traitement par la vincristine peut en fait régresser avant même que survienne la rémission de la fonction médullaire.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les effets secondaires provoqués par le sulfate de vincristine dépendent de la dose. Des décès sont survenus chez des enfants de moins de 13 ans ayant reçu des doses de sulfate de vincristine dix fois supérieures aux doses recommandées. L'administration de doses de 3 à 4 mg/m² peut produire des symptômes graves chez les enfants. Les adultes peuvent aussi présenter des symptômes graves provoqués par l'administration de doses uniques de 3 mg/m² ou plus (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il faut donc s'attendre à des effets secondaires beaucoup plus importants si l'on administre des quantités supérieures aux doses recommandées. Le traitement symptomatique comprend les éléments suivants :

- 1) prévention des effets secondaires dus au syndrome d'antidiurèse inappropriée (soit p. ex. la diminution de l'apport hydrique et au besoin l'administration d'un diurétique agissant au niveau de l'anse de Henle et du tube distal);
- 2) l'administration d'anticonvulsivants;
- 3) le recours à des lavements ou à des purgatifs pour prévenir l'iléus (dans certains cas, la décompression du tractus gastro-intestinal peut être nécessaire);
- 4) surveillance de l'appareil cardiovasculaire;
- 5) numération globulaire quotidienne pour évaluer l'opportunité d'une transfusion.

On a montré que l'acide folinique possède un effet protecteur chez les souris saines qui ont reçu des doses létales de sulfate de vincristine (Cancer Res., 1963; 23: 1390). Certains comptes rendus suggèrent que l'acide folinique peut être utile pour le traitement des personnes qui ont reçu des doses excessives de sulfate de vincristine. On suggère d'administrer 100 mg d'acide folinique par voie intraveineuse aux 3 heures pendant 24 heures, puis aux 6 heures par la suite pendant au moins 48 heures. En théorie (c.-à-d. d'après les données pharmacocinétiques), on doit s'attendre à ce que les concentrations tissulaires de sulfate de vincristine demeurent assez élevées pendant au moins 72 heures. L'administration d'acide folinique ne supprime pas la nécessité du traitement symptomatique mentionné ci-dessus.

Après l'injection intraveineuse, le sulfate de vincristine se lie d'abord rapidement aux tissus, après quoi la plus grande partie de la dose est excrétée dans la bile. Comme seules de très petites quantités du médicament se retrouvent dans le dialysat, il est peu probable que l'hémodialyse soit utile dans les cas de surdosage. Les patients atteints d'une maladie hépatique grave au point de diminuer l'excrétion biliaire peuvent s'attendre à éprouver des effets secondaires plus graves.

Une augmentation de l'excrétion dans les fèces a été démontrée chez des chiens ayant été traités par la cholestyramine avant l'administration parentérale de vincristine. Aucune donnée clinique n'a été publiée concernant l'emploi de la cholestyramine comme antidote chez l'être humain.

Aucune donnée clinique n'a été publiée non plus quant aux conséquences de l'absorption orale de vincristine. En cas d'absorption orale, évacuer le contenu de l'estomac dans un premier temps, puis administrer du charbon activé et un purgatif par voie orale par la suite.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie

ÉTANT DONNÉ QUE LE SURDOSAGE PEUT ÊTRE TRÈS GRAVE ET PARFOIS FATAL, CALCULER ET ADMINISTRER LA DOSE DE SULFATE DE vincristine AVEC LE PLUS GRAND SOIN. LA NEUROTOXICITÉ SEMBLE DÉPENDRE DE LA DOSE ADMINISTRÉE.

Ce médicament doit être administré par VOIE INTRAVEINEUSE à intervalles d'une semaine.

La concentration du SULFATE DE VINCRISTINE INJECTABLE est de 1 mg/mL. Ne pas rajouter de solvant dans la fiole avant de prélever la dose. Aspirer la solution de vincristine dans une seringue de précision sèche, en veillant à mesurer la dose avec précision. Ne pas rajouter de solvant dans le but de vider complètement la fiole.

La dose habituelle de vincristine est de 2 mg/m² pour les enfants et de 1,4 mg/m² pour les adultes. Plusieurs autres schémas posologiques ont été employés.

Plutôt qu'une dose en fonction de la surface corporelle, administrer une dose d'attaque de vincristine de 0,05 mg/kg une fois par semaine chez les enfants de 10 kg ou moins, puis augmenter très graduellement la posologie par la suite, en fonction des effets. **La vincristine ne doit pas être administrée aux patients sous radiothérapie du foie.** Comme la L-asparaginase peut réduire la clairance hépatique de la vincristine, on administrera l'antinéoplasique 12 à 24 heures avant l'enzyme, afin de réduire les effets toxiques si l'on doit employer ces deux produits en association.

Administration

Préparation pour les contenants de plastique souple

Après dilution à une concentration de 0,01 mg/mL à 0,1 mg/mL dans du chlorure de sodium pour injection à 0,9 % ou dans du dextrose à 5 % pour perfusion, la solution de SULFATE DE VINCRISTINE INJECTABLE est stable pendant 24 heures à la température ambiante (15 °C à 25 °C) au réfrigérateur (2 °C à 8 °C), à l'abri de la lumière.

Le SULFATE DE VINCRISTINE INJECTABLE doit être administré au moyen d'une aiguille intraveineuse ou d'un cathéter intact, non obstrué. Il faut veiller à ce qu'il n'y ait ni épanchement ni œdème durant l'administration (voir **MISES EN GARDE**). La solution diluée doit être administrée à partir d'un contenant de plastique souple, soit par perfusion directe dans une veine, soit dans la tubulure d'un appareil pour perfusion intraveineuse. La perfusion de la solution peut s'échelonner sur une période d'environ 5 à 10 minutes.

Avertissement

IL EST EXTRÊMEMENT IMPORTANT DE S'ASSURER QUE L'AIGUILLE EST BIEN PLACÉE DANS LA VEINE AVANT DE COMMENCER LA PERFUSION DE SULFATE DE VINCRISTINE. UN ÉPANCHEMENT DE VINCRISTINE DANS LE TISSU ENVIRONNANT AU MOMENT DE LA PERFUSION INTRAVEINEUSE DE SULFATE DE VINCRISTINE POURRAIT ENTRAÎNER UNE IRRITATION IMPORTANTE. EN PAREIL CAS, INTERROMPRE IMMÉDIATEMENT LA PERFUSION ET ADMINISTRER LE RESTE DE LA DOSE DANS UNE AUTRE VEINE. L'INJECTION LOCALE D'HYALURONIDASE ET L'APPLICATION D'UN PEU DE CHALEUR AIDENT À DISPERSER LE MÉDICAMENT ET SEMBLENT DIMINUER LA DOULEUR ET LE RISQUE DE CELLULITE.

Chaque fois que le contenant le permet, on vérifiera que les produits parentéraux n'ont pas changé de couleur et qu'ils ne contiennent pas de particules en suspension.

Pour des considérations microbiologiques, la solution, une fois diluée, doit être administrée immédiatement. Si la solution n'est pas administrée immédiatement, la période et les conditions d'entreposage de la solution deviennent la responsabilité de l'utilisateur. Dans des conditions normales, la solution ne devrait pas être gardée pendant plus de 24 heures au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) ou à la température ambiante (15 °C à 25 °C), à moins que la dilution n'ait été effectuée dans un milieu aseptique contrôlé et validé.

Comme pour tout autre produit pour usage parentéral, il faut s'assurer, avant d'administrer une solution mélangée, qu'elle est claire, qu'elle ne contient ni précipité ni particules en suspension, qu'elle n'a pas changé de couleur et enfin que le contenant ne fuit pas. Les solutions troubles ne doivent pas être utilisées, non plus que les solutions qui ont changé de couleur ou qui contiennent un précipité ou des particules en suspension. La même remarque est applicable si le contenant fuit. Jeter toute portion inutilisée (veuillez vous référer à la section *Manipulation sécuritaire*).

Distribution des fioles grand format pour pharmacie

La fiole grand format pour pharmacie contient 1 mg/mL de sulfate de vincristine dans 5 mL d'une solution stérile exempte d'agents de conservation (voir *Composition*).

L'usage des fioles grand format pour pharmacie est réservé aux hôpitaux ayant un programme reconnu de mélange des produits intraveineux.

Les fioles grand format pour pharmacie sont conçues pour l'administration multiple par VOIE INTRAVEINEUSE SEULEMENT et ne doivent être perforées qu'une seule fois (voir *Manipulation sécuritaire*).

Le contenu de la fiole grand format pour pharmacie doit être administré dans les 8 heures qui suivent la perforation initiale. Après quoi, toute solution inutilisée doit être jetée (voir *Manipulation sécuritaire*). Les solutions diluées préparées à partir de cette fiole et gardées à la température ambiante doivent être utilisées dans les 24 heures suivant la perforation de la fiole.

Les fioles grand format pour pharmacie ne renfermant aucun agent de conservation, il faut prendre toutes les mesures nécessaires pour réduire le risque de contamination microbienne durant sa manipulation en milieu hospitalier.

Instructions particulières pour la distribution

La mention « POUR USAGE INTRAVEINEUX SEULEMENT – L'ADMINISTRATION PAR UNE AUTRE VOIE EST FATALE » doit figurer clairement sur le contenant de plastique souple dans lequel le SULFATE DE VINCRISTINE INJECTABLE a été dilué.

Manipulation sécuritaire

- 1) On doit préparer les alcaloïdes de la pervenche, y compris la vincristine, dans une enceinte de sécurité pour produits biologiques.
- 2) Le personnel affecté à la préparation des alcaloïdes de la pervenche doit porter des lunettes de sûreté. En cas de contact accidentel avec la peau, rincer à grande eau.
- 3) Les déchets d'alcaloïdes de la pervenche peuvent être incinérés à une température de 1000 °C ou plus. L'expéditeur doit prendre les précautions nécessaires afin d'emballer adéquatement un alcaloïde de la pervenche qui, pour quelque raison que ce soit, doit être retourné à Teva Canada Limitée.

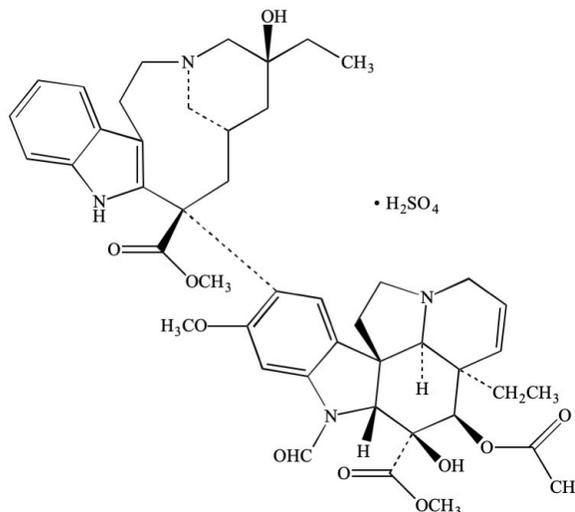
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : sulfate de vincristine

Dénominations systématiques :
1. Sulfate de 22-oxovincaléukoblastine
2. Sulfate de leurocristine

Formule structurale :



Formule moléculaire : C₄₆H₅₆N₄O₁₀•H₂SO₄

Masse moléculaire : 923,04 g/mol

Description : Le sulfate de vincristine est une poudre amorphe ou cristalline de couleur blanche ou légèrement jaune. Elle est inodore, hygroscopique, soluble dans l'eau et quelque peu dans l'alcool. Son point de fusion est de 218-220 °C. Une solution aqueuse de sulfate de vincristine à 0,1 % possède un pH de 3,5 à 4,5.

Composition

Chaque millilitre de solution contient 1 mg de sulfate de vincristine et les ingrédients non médicinaux suivants : 100 mg de mannitol et de l'eau pour injection *q.s.* De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide sulfurique ont pu être utilisés pour ajuster le pH.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Garder au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Garder la fiole dans son emballage jusqu'à son administration.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

Le SULFATE DE VINCRISTINE INJECTABLE est offert en fioles de verre clair de 1 mL et de 2 mL contenant une solution dépourvue d'agents de conservation de 1 mg/mL pour

l'administration de doses uniques et dans des fioles grand format pour pharmacie (en verre clair) de 5 mL. Chaque fiole est emballée individuellement.

PHARMACOLOGIE

Effets de la vincristine sur les appareils cardiovasculaire et respiratoire du chien anesthésié

L'administration intraveineuse d'une dose de 1 mg/kg n'a pas produit de modification de la fréquence respiratoire, mais elle a entraîné une augmentation de la pression sanguine (de 122,5 à 142,5 mmHg) et une très légère diminution de la fréquence cardiaque. La pression sanguine a d'abord subi une augmentation minimale à 2 mg/kg, puis elle a chuté par la suite, tandis que la fréquence respiratoire a augmenté, passant de 10 à 72 mouvements respiratoires par minute. La fréquence cardiaque a augmenté (de 150 à 170 battements par minute) et, pendant un court instant, des troubles du rythme cardiaque avec inversion de l'onde T se sont manifestés.

Distribution et excrétion de la vincristine chez la souris, le rat, le chien et le singe

Chez toutes les espèces, la disparition de la vincristine du compartiment sanguin s'opère selon un mode biphasique, avec une demi-vie initiale d'environ 15 minutes et une demi-vie secondaire d'environ 75 à 190 minutes. Par comparaison avec les taux sériques, la vincristine s'est accumulé en quantité marquée dans tous les tissus examinés, sauf dans le cerveau. Les organes contenant les plus grandes quantités étaient le pancréas, la rate, les reins, les poumons et le foie. On a retrouvé de la vincristine et de ses métabolites dans la bile des chiens et des singes.

La demi-vie terminale chez l'être humain est de 85 ± 69 heures. La demi-vie terminale de la vincristine et le volume de distribution correspondant varient grandement d'une personne à l'autre.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ de la vincristine a été déterminée chez la souris et le rat dans deux études.

	Souris DL ₅₀ ± É.T. (mg/kg)	Rat DL ₅₀ ± É.T. (mg/kg)
vincristine	2,1 ± 0,1	1,0 ± 0,1
vincristine	2,37 ± 0,37	1,060 ± 0,075

Chez le rat comme chez la souris, l'administration de doses toxiques de vincristine a provoqué une diminution de l'activité, une faiblesse des jambes, de la diurèse, de la diarrhée et une perte pondérale. L'administration de doses létales a fini par entraîner la mort par suite d'anorexie, de diarrhées et de déshydratation.

De la vincristine a été administrée par voie intraveineuse à des singes aux doses de 1, 2 ou 4 mg/kg. La vincristine a été bien tolérée à la dose unique de 1 mg/kg et n'a provoqué aucune manifestation importante de toxicité. La dose de 2 mg/kg a entraîné une leucopénie et une

thrombopénie en huit jours. La dose de 4 mg/kg a provoqué le décès d'un singe mâle en l'espace de 30 heures. L'examen histopathologique de ce singe a montré principalement un effet cytotoxique aigu prononcé sur les lignées érythrocytaire et granulocytaire.

Toxicité subaiguë

On a administré du sulfate de vincristine en bolus intraveineux à des rats en doses de 0,025, 0,05, 0,1, 0,25 et 0,5 mg/kg pendant neuf ou dix semaines au total à raison de cinq jours par semaine. Aucun effet toxique n'a été observé chez les rats ayant reçu les doses de 0,025, de 0,05 et de 0,1 mg/kg. En moins de trois jours, la numération leucocytaire avait diminué de 66 % à 69 % chez les rats ayant reçu 0,25 mg/kg, et de 41 % à 49 % chez les rats ayant reçu 0,5 mg/kg. À la fin de l'étude, la numération leucocytaire des animaux traités était supérieure à celle des animaux témoins. Environ la moitié des animaux ont survécu à la dose de 0,25 mg/kg, mais aucun n'est resté en vie à la dose de 0,5 mg/kg. Plusieurs animaux ont présenté une atrophie du thymus et l'un d'entre eux, une atrophie des testicules.

On a administré de la vincristine par voie intraveineuse à des chiens aux doses de 0,0025, 0,005, 0,01, 0,025, 0,05 et 0,1 mg/kg pendant une à sept semaines. Ces études indiquent que des doses multiples élevées de vincristine produisent une hypoplasie médullaire et une diminution de la numération leucocytaire, diminution touchant surtout les granulocytes. Ces modifications sont retournées à la normale à l'arrêt du traitement. L'administration répétée de doses de 0,025 mg/kg ou plus a produit une leucopénie marquée et l'administration répétée de doses de 0,05 mg/kg a entraîné le décès. Des doses répétées de 0,01 mg/kg ont causé des manifestations toxiques minimales, alors que les doses de 0,0025 mg/kg ont été sans effet.

De jeunes beagles adultes de race ont reçu une dose intraveineuse de vincristine une fois par semaine pendant six semaines. Les doses administrées étaient de 0,02, 0,04 et 0,08 mg/kg. Les chiens des groupes ayant reçu les doses de 0,02 ou de 0,04 mg/kg ont survécu pendant la période d'essai, mais une leucopénie modérée et une légère diminution de la numération globulaire sont apparues. Une leucopénie marquée, de l'anémie et des augmentations cycliques de l'ASAT ont été observées chez les chiens ayant reçu 0,08 mg/kg. Deux de ces chiens sont décédés et présentaient une nécrose étendue de la muqueuse intestinale, une hypoplasie des organes lymphoïdes et un arrêt de la spermatogénèse.

Des doses répétées de vincristine ont été administrées par voie intraveineuse à des groupes de singes composés d'un mâle et d'une femelle. Les posologies étaient de 0,1 ou de 0,2 mg/kg par jour, de 1 mg/kg deux fois par semaine ou de 1 mg/kg une fois par semaine. Anorexie, tremblements, ataxie, diarrhée et signes de faiblesse se sont manifestés dans tous les groupes recevant le médicament. Toutes les posologies ont causé de la leucopénie ainsi qu'un arrêt de la mitose et une hypoplasie des tissus myéloïde et lymphoïde. Aucun décès n'est survenu dans le groupe ayant reçu 0,1 mg/kg/j. Des décès se sont produits après sept et douze jours dans le groupe ayant reçu 0,2 mg/kg/j ; après deux ou trois doses dans le groupe ayant reçu 1 mg/kg deux fois par semaine ; et après cinq doses dans le groupe ayant reçu 1 mg/kg une fois par semaine.

Des singes ayant reçu des doses intraveineuses de 0,08, 0,16 ou 0,32 mg/kg par semaine pendant 6 semaines ont survécu et sont restés en bonne santé physique, sauf qu'une leucopénie et une anémie proportionnelles à la dose sont apparues. Les paramètres hématologiques ont tous

rétrocédé à l'arrêt du traitement. La dose de 0,16 mg/kg a produit des signes de toxicité minimaux. Des singes recevant une dose de 0,64 mg/kg ont été frappés de leucopénie grave, d'anémie, de perte pondérale, d'ataxie, de léthargie et d'une élévation de l'ASAT ; l'un d'entre eux, moribond, a été sacrifié le 37^e jour. L'examen histopathologique a révélé un gonflement des neurones de la moelle épinière et une dégénérescence de la muqueuse intestinale.

Études de neurotoxicité chez des animaux de laboratoire

De fortes doses de vincristine, uniques ou répétées, ont été administrées par voie intraveineuse à des souris, des rats, des lapins, des chats et des chiens, afin de tenter de produire des lésions neurologiques. Plusieurs de ces doses se sont révélées toxiques et même létales, mais aucun signe de paralysie ou de lésions pathologiques du système nerveux n'a été observé.

Des doses intrapéritonéales uniques de vincristine ont été administrées à des souris et à des rats à raison de 0,25 à 8 mg/kg. Une paralysie des pattes arrière a été constatée et des lésions pathologiques ont été observées dans les cellules nerveuses et les axones. Aucune anomalie de la transmission neuromusculaire n'a été notée.

Des doses sublétales (mais suffisantes pour produire de la leucopénie) de vincristine ont été administrées à plusieurs reprises à des poulets, des cochons d'Inde, des chats et des singes. Parmi les signes neurotoxiques marqués qui sont apparus chez les poulets, on note l'ataxie, le relâchement des ailes et une difficulté à se tenir debout, à marcher ou à garder la tête érigée. Comme les souris et les rats, les cochons d'Inde n'ont pas présenté de signes décelables de neurotoxicité, même après avoir reçu des doses létales. Les chats ayant reçu des doses de 0,03 mg/kg deux fois par semaine pendant trois mois ont présenté des signes de neurotoxicité et des lésions histologiques de la moelle épinière. L'administration de doses de 0,1 à 0,25 mg/kg une fois par semaine pendant neuf mois à des singes a produit des signes de neurotoxicité après 5 à 6,5 mois.

La vincristine se lie à la tubuline et entrave la formation des microtubules. Les microtubules ainsi lésés dans les longs axones périphériques bloquent le transport axoplasmique. La vincristine affecte les cellules nerveuses en culture à des doses aussi faibles que 0,004 µg/mL.

Génotoxicité, mutagénicité et pouvoir tératogène

L'exposition prolongée à des concentrations relativement élevées de vincristine ne produit pas de modifications morphologiques ou cytochimiques importantes dans le noyau ou le cytoplasme des cellules en phase de repos, pas plus qu'elle ne les empêche d'entrer normalement en prophase. La vincristine peut nuire à la spermatogenèse et à la fécondité ; des effets tératogènes ont été signalés chez les animaux. La vincristine est réputée embryocide.

RÉFÉRENCES

1. Byrd RL, Rohrbaugh TM, Raney B, Norris DG. Transient cortical blindness secondary to vincristine therapy in childhood malignancies. *Cancer* 1981; 47:37-40.
2. Cohen SM, Greenspan EM, Weiner MJ, Kabakow B. Triple combination chemotherapy of disseminated melanoma. *Cancer* 1972; 29:1489-1495.
3. Crom WR, Glynn-Barnhart AM, Rodman JH, Teresi ME, Kavanagh RE, Christensen ML, Relling MV, Evans WE. Pharmacokinetics of anti-cancer drugs in children. *Clin Pharmacokinet* 1987; 12:168-213.
4. Folk RM, Peters AC, Pavkov KL, Swenberg JA. vincristine (NSC-67574): A retrospective toxicologic evaluation in monkeys and dogs using weekly intravenous injections for 6 weeks. *Cancer Chemother Rep Part 3* 1974; 5: 1 7-23.
5. Grush OC, Morgan SK. Folinic acid rescue for vincristine toxicity. *Clin Toxicol* 1979; 14:71-78.
6. Holland JF, Scharlau C, Gailani S, Krant MJ, Olson KB, Horton J, Shnider BI, Lynch JJ, Owens A, Carbone PP, Colsky J, Grob D, Miller SP, Hall TC. vincristine treatment of advanced cancer: a cooperative study of 392 cases. *Cancer Res* 1973; 33:1258-1264.
7. Johnson IS, Armstrong JC, Gorman M, Burnett JP. The vinca alkaloids: a new class of oncolytic agents. *Cancer Res* 1963; 23:1390-1427.
8. Lightsey AL, McMillan R, Koenig HM. Childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. Aggressive management of life-threatening complications. *JAMA* 1975; 232:734-736.
9. Nelson RL, Dyke RW, Root MA. Comparative pharmacokinetics of vindesine, vincristine and vinblastine in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 1980; 7: 1 7-24.
10. Sahenk Z, Brady ST, Mendell JR. Studies on the pathogenesis of vincristine-induced neuropathy. *Muscle Nerve* 1987; 10:80-84.
11. Shurin SB, Rekate HL, Annable W. Optic atrophy induced by vincristine. *Pediatrics* 1982; 70:288-291.
12. Strother SV, Zuckerman KS, LoBuglio AF. Colchicine therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1984; 144:2198-2200.
13. Todd GC, Griffing WJ, Gibson WR, Morton DM. Animal models for the comparative assessment of neurotoxicity following repeated administration of vinca alkaloids. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:35-41.
14. Vietti TJ, Sullivan MP, Haggard ME, Holcomb TM, Berry DH. vincristine sulphate and

radiation therapy in metastatic Wilms' tumor. *Cancer* 1970; 25:12-20.

15. Wan Y, Wu T, Damjanov I. Immediate and delayed effects of vincristine administered during early postimplantation stages of murine embryogenesis. *J Exp Zool* 1983; 227:49-55.
16. Weber W, Nagel-Studer E, Albrecht R. vincristine infusion. A phase I study. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979; 3:49-55.
17. AHFS Drug Information 1994. American Society of Hospital Pharmacists Inc. Bethesda MD, USA 1994: 703-706.
18. USP DI, 13th Edition 1993. United States Pharmacopeial Convention Inc. Rockville MD, USA 1993: 2772-2776.
19. Sulfate de vincristine injectable (USP) – 1 mg/mL Monographie de produit. Pfizer Canada ULC, Québec, Canada. Date de révision: 26 juillet 2021.
20. Lettre de la Direction des produits thérapeutiques en date du 7 décembre 2011, « Demande de changements à l'étiquette du Sulfate de vincristine injectable (sulfate de vincristine, solution à 1 mg/mL, DIN 02143305). Retrait du texte référant à l'administration intrathécale, soit « **L'administration intrathécale de ce produit est fatale** ». Ajout du texte suivant : « **Pour la voie intraveineuse seulement – l'administration par une autre voie est fatale** ».