

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VINBLASTINE TEVA 1 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 10 ml contient 10 mg de sulfate de vinblastine

1 ml de solution injectable contient 1 mg de sulfate de vinblastine.

Excipient à effet notoire:

Un flacon de 10 ml contient 90 mg de chlorure de sodium (ce qui équivaut à 35 mg de sodium).

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Vinblastine Teva est une solution claire, incolore à jaune clair.

Osmolarité 286 mOsm/L; pH 3,5 – 5,5

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

La sulfate de vinblastine Teva peut parfois être administrée en monothérapie mais elle est généralement administrée en association avec d'autres médicaments cytostatiques et/ou radiothérapie pour les tumeurs malignes suivantes:

- lymphome malin non hodgkinien
- maladie de Hodgkin
- carcinome avancé des testicules
- cancer du sein métastatique ou récurrent (quand les régimes à l'antracycline ont échoués)
- histiocytose des cellules de Langerhans (Histiocytose X)

4.2. Posologie et mode d'administration

Cette préparation est uniquement à usage intraveineux. Elle ne doit être administrée que par des personnes expérimentées dans l'administration de sulfate de vinblastine.

FATAL EN CAS D'ADMINISTRATION PAR D'AUTRES VOIES. UTILISATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE UNIQUEMENT.

En cas d'erreur d'administration par voie intrathécale, voir la rubrique 4.4.

Pour les instructions sur l'emploi/la manipulation du produit, voir la rubrique 6.6.

Avant chaque administration, une numération des polynucléaires neutrophiles est nécessaire

Posologie

Dose de départ

Adultes :

Il est raisonnable de commencer le traitement avec une dose unique de 0,1 mg/kg (de 3,7 mg/m²) en intraveineuse une fois par semaine, suivi d'un comptage leucocytaire afin d'établir la sensibilité du patient au produit.

Population pédiatrique :

Il est raisonnable de commencer le traitement avec une dose unique de 2,5 mg/m² en intraveineuse, suivi d'un comptage leucocytaire afin d'établir la sensibilité du patient au produit.

Dose d'entretien

La leucopénie en réaction à la sulfate de vinblastine est variable. Il est donc recommandé de ne pas donner le produit plus d'une fois par sept jours. L'utilisation quotidienne de faibles doses de sulfate de vinblastine n'est pas recommandée, même si la dose hebdomadaire totale est la même que la dose recommandée car la fréquence et la gravité des toxicités peuvent augmenter. La dose de départ peut être augmentée de manière hebdomadaire de 0,05 mg/kg (ou 1,8 mg/m²) pour les adultes et de 1,25 mg/m² pour les enfants. La dose habituelle se situe entre 5,5 – 7,5 mg/m², avec une dose moyenne entre 0,15 et 0,2 mg/kg ou 4 à 6 mg/m² pour les adultes. N'augmentez pas plus la dose après avoir atteint ce maximum qui réduit le nombre de leucocytes à approximativement 3.000/mm³. Chez certains patients 0,1 mg/kg (ou 3,7 mg/m²) peut déjà résulter en une leucopénie, d'autres nécessitent plus de 0,3 mg/kg (ou 11,1 mg/m²) et très rarement 0,5 mg/kg (18,5 mg/m²). Toutefois, pour la plupart des patients, la dose hebdomadaire se situera entre 0,15 et 0,2 mg/kg. Quand la dose de sulfate de vinblastine qui provoque la leucopénie susmentionnée a été établie, une quantité égale à la dose précédente dans le programme du traitement devra être administrée en dose d'entretien avec des intervalles hebdomadaires. Ainsi, le patient reçoit la dose maximum qui ne provoque pas de leucopénie. La dose maximum est de 0,5 mg/kg (ou 18,5 mg/m²) pour les adultes. La dose habituelle pour les enfants est de 7,5 mg/m², 12,5 mg/m² a été donnée en tant qu'agent unique.

La dose suivante de sulfate de vinblastine ne peut être administrée que quand le nombre de leucocytes a augmenté à au moins 4.000/mm³, également si l'intervalle de sept jours entre les doses est déjà passé. Dans certains cas, l'activité oncolytique peut déjà être notée avant l'effet leucopénique. Si tel est le cas, il ne sera pas nécessaire d'augmenter la dose suivante. Le traitement d'entretien avec une durée indéterminée doit consister en la dose maximum qui peut être administrée sur la base de consultation externe une fois tous les sept à quatorze jours, sans réduire le comptage leucocytaire à un niveau dangereux.

Dose avec troubles de la fonction hépatique

Si la fonction hépatique est anormale le premier jour du traitement, alors la dose de sulfate de vinblastine est de 100 % avec un taux de bilirubine < 25 µmol/l (ou < 1,5 mg/dl), 50 % si ce taux est entre 25-50 µmol/l (ou 1,5 – 3,0 mg/dl). La sulfate de vinblastine ne doit pas être administrée quand la bilirubine est > 50 µmol/l (ou > 3 mg/dl).

Dose avec troubles de la fonction rénale

Du fait que le métabolisme et l'excrétion soient principalement hépatiques, un ajustement de dose n'est pas recommandé pour les patients souffrant d'une diminution de la fonction rénale.

Polythérapie

Dans les schémas d'association, les doses et les fréquences peuvent différer des doses hebdomadaires standards susmentionnées. Pour le bon dosage dans les schémas d'association, se référer aux données actuelles de la littérature médicale.

Mode d'administration

Vinblastine Teva ne doit être administrée que par voie intraveineuse et ne doit pas être administrée par voie intramusculaire, sous-cutanée ou intrathécale.

L'administration intrathécale provoque une neurotoxicité fatale et est donc contre-indiquée.

La dose nécessaire de Vinblastine Teva peut être injectée soit dans le tube d'une perfusion intraveineuse en cours, soit directement dans la veine. Le dernier mode d'administration mentionné convient particulièrement au traitement ambulatoire du patient. L'injection peut être réalisée en environ 1 minute, à condition que l'aiguille soit bien placée dans la veine et que la sulfate de vinblastine ne soit pas injectée en dehors de la veine, ce qui provoquerait de la cellulite ou une phlébite. Afin d'empêcher que la sulfate de vinblastine ne soit extravasée, il est recommandé de rincer au préalable l'aiguille et la seringue avec du sang de la veine avant de retirer l'aiguille. En cas d'extravasation, il faut arrêter l'injection immédiatement et toute partie restante de la dose doit alors être introduite dans une autre veine. La sulfate de vinblastine ne doit pas être diluée dans de grandes quantités de solution (par exemple 100 à 250 ml) et ne doit pas être administrée en tant que perfusion lente (30 à 60 minutes ou plus) car cela peut accroître le risque d'irritation. Concernant l'accroissement du risque de thrombose, il n'est pas recommandé d'administrer la Vinblastine Teva dans une extrémité dans laquelle la circulation a été obstruée ou risque de s'obstruer en raison de la compression ou de l'invasion de la tumeur, d'une phlébite ou de varices.

Si du sulfate de vinblastine reconstitué est fourni dans un récipient différent du flacon en verre, par exemple une seringue, il est alors nécessaire de le fournir dans un emballage extérieur portant la mention : « uniquement pour administration intraveineuse ».

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la vinblastine, à l'un des autres vinca-alkaloïdes ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Leucopénie non associée à la tumeur
- Infection non contrôlée grave. De telles infections doivent préalablement être traitées avec des antiseptiques ou des antibiotiques avant d'administrer la sulfate de vinblastine.
- Administration intrathécale de la Vinblastine Teva
- Allaitement (voire rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le médicament ne doit être utilisé que sous la stricte surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des oncolytiques, de préférence dans les hôpitaux ayant l'habitude de ce type de traitements.

Les seringues contenant ce produit porteront l'étiquette « **FATAL EN CAS D'ADMINISTRATION PAR D'AUTRES VOIES. UTILISATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE UNIQUEMENT.** »

Les seringues préparées extemporanément contenant ce produit doivent être emballées dans un suremballage portant la mention « **NE RETIRER LE COUVERCLE QU'AU MOMENT DE L'INJECTION. PEUT ETRE FATAL EN CAS D'ADMINISTRATION PAR D'AUTRES VOIES. UTILISATION PAR VOIE INTRAVEINEUSE UNIQUEMENT.** »

Vinblastine Teva ne doit être administré que par voie intraveineuse. L'administration intrathécale conduit à une neurotoxicité fatale.

S'il apparaît une leucopénie avec moins de 2.000 leucocytes/mm³ à la suite d'une administration de sulfate de vinblastine, le patient doit être soigneusement surveillé pendant le traitement jusqu'à ce que les leucocytes aient atteint des niveaux normaux. A la suite d'un traitement par sulfate de vinblastine, le nadir dans le comptage des granulocytes peut survenir entre cinq et dix jours suivant le dernier jour d'administration du médicament. Le rétablissement du taux des granulocytes est ensuite assez rapide et généralement complet dans les sept à quatorze jours suivants. Les patients présentant des ulcérations cutanées, les patients cachectiques ou gériatriques sont plus vulnérables aux effets de la leucopénie induite par la sulfate de vinblastine. De ce fait, l'utilisation de la vinblastine chez ces patients est fortement déconseillée. Chez les patients présentant une infiltration de la moelle osseuse avec des cellules tumorales, une destruction plus importante de moelle osseuse peut avoir lieu après l'administration de sulfate de vinblastine.

Bien que le taux de thrombocytes ne soit pas habituellement significativement diminué par un traitement sous sulfate de vinblastine, les patients dont la moelle osseuse a été récemment affectée par une précédente radiothérapie ou d'autres médicaments oncolytiques, peuvent présenter une thrombocytopénie (moins de 150.000 plaquettes/mm³). En l'absence d'une autre chimiothérapie ou d'une radiothérapie préalable, une diminution du taux de thrombocytes inférieur à 150.000/mm³ est rarement rencontrée, même si la sulfate de vinblastine peut provoquer une granulocytopenie importante. Après apparition d'une thrombocytopénie, le rétablissement est généralement rapide, en quelques jours.

L'effet de la sulfate de vinblastine sur le nombre de globules rouges et l'hémoglobine est habituellement non significatif quand un autre traitement ne complique pas le tableau.

Les stomatites et la toxicité neurologique, bien que non courantes ou permanentes, peuvent être invalidantes.

L'utilisation quotidienne à long terme de faibles doses de sulfate de vinblastine n'est pas recommandée, même si la dose totale hebdomadaire est la même que la dose recommandée. Il est très important de suivre précisément le schéma posologique prescrit. Si des quantités, égales à plusieurs fois la dose hebdomadaire prescrite, divisées sur sept jours, sont administrées pendant une longue période, des convulsions, des dommages graves et permanents du système nerveux central et même le décès peuvent survenir.

Des mesures contraceptives doivent être prises tant par les hommes que par les femmes pendant le traitement et dans les six mois suivant l'arrêt du traitement (voir la rubrique 4.6).

Bien que quelques patients aient développé une leucémie à la suite d'un traitement par radiothérapie et sulfate de vinblastine en association avec des agents alkylants, il n'existe pas de données actuellement disponibles montrant que la sulfate de vinblastine est cancérigène chez l'homme. Compte tenu qu'à ce jour le potentiel mutagène de la sulfate de vinblastine n'est pas connu, il faut, comme avec tous les médicaments cytostatiques, prendre des précautions avec l'utilisation de la sulfate de vinblastine.

Des cas de dyspnée aiguë et des spasmes bronchiaux graves ont été observés après administration de vinca-alkaloïdes. Ces réactions ont généralement lieu quand la sulfate de vinblastine est associée à la mitomycine C. Un traitement agressif peut être nécessaire, plus particulièrement quand il existe un historique de dysfonctionnement pulmonaire. Ces réactions peuvent avoir lieu entre quelques minutes à plusieurs heures après l'injection de sulfate de vinblastine et jusqu'à deux semaines suivant l'administration de mitomycine. Après un traitement sous broncho-dilatateurs, corticostéroïdes et oxygène, la plupart des patients se rétablissent complètement. Cependant, un nombre de patients a développé une dyspnée progressive, rendant l'utilisation chronique de corticostéroïdes nécessaire. La sulfate de vinblastine ne doit pas être administrée de nouveau (voir également la rubrique 4.5).

Prendre des précautions en cas d'insuffisance hépatique car il est probable qu'un retard d'élimination survienne et qu'un ajustement de la dose soit nécessaire (voir la rubrique 4.2.).

Prendre des précautions chez les patients souffrant de cardiopathie ischémique.

Ce produit n'est généralement pas recommandé en association avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne et l'itraconazole (voir la rubrique 4.5).

Une surveillance attentive du système nerveux périphérique est recommandée afin d'ajuster la posologie si nécessaire.

Une élévation du taux sérique d'acide urique peut avoir lieu pendant la rémission-induction dans le lymphome; ainsi les taux sériques d'acide urique doivent être contrôlés ou des mesures appropriées doivent être prises.

Pendant le traitement sous sulfate de vinblastine, une exposition solaire intensive doit être évitée.

Prendre les dispositions nécessaires pour éviter le contact de la sulfate de vinblastine avec les yeux.

L'hypotension orthostatique peut s'aggraver chez les patients âgés.

Quand on suspecte une sécrétion inappropriée d'ADH, les taux sériques en électrolytes et l'équilibre hydrique doivent être surveillés.

La constipation est un effet indésirable pouvant survenir après administration de sulfate de vinblastine, cette constipation répond bien aux traitements habituels par lavements et laxatifs. La constipation peut se présenter comme une rétention haute du colon alors que le rectum est observé vide lors d'un examen clinique. Une radiographie de l'abdomen est utile pour diagnostiquer cet état. Un traitement prophylactique systématique contre la constipation est recommandé chez les patients recevant de fortes doses de sulfate de vinblastine.

Précautions à prendre pour l'administration et la reconstitution

En cas de déversement pendant la dissolution et/ou l'administration, le risque de dommage cutané et de dommage à la cornée existe. Dans de tels cas, il faut rincer immédiatement abondamment avec de l'eau. Lors de la préparation et de l'administration, des précautions appropriées doivent être prises pour la manipulation des médicaments cytostatiques, comme l'utilisation de gants de protection, de masque facial et de lunettes de sécurité.

L'extravasation doit être évitée. Une diffusion dans les tissus alentours pendant l'administration intraveineuse peut provoquer une irritation considérable des tissus. Arrêtez immédiatement l'injection et injectez le reste de la dose dans une autre veine.

Une administration locale d'hyaluronidase et l'application d'un réchauffement modéré du site où a eu lieu l'extravasation sont pratiquées pour disperser le produit et limiter autant que possible le désagrément et la possibilité de cellulite et de phlébite.

L'administration intrathécale de Vinblastine Teva provoque une neurotoxicité fatale.

Si Vinblastine Teva est administré **accidentellement** par voie intrathécale, le traitement suivant est recommandé. Dans un cas, la paralysie progressive chez un adulte qui s'est vu administrer le vinca-alkaloïde sulfate de vincristine par voie intrathécale a pu être enrayée par le traitement suivant. Celui-ci doit être initié immédiatement :

1. le liquide rachidien et lombaire a été extrait autant que possible d'un point de vue sécurité clinique.
2. L'espace sous-arachnoïdien a été rincé avec un soluté de Ringer lactate en perfusion continue via un cathéter placé dans un ventricule cérébral latéral à une vitesse de 150 ml par heure. Le liquide a été extrait par voie lombaire.
3. Dès que cela est possible, 25 ml de plasma récemment congelé a été dilué dans un litre de soluté de Ringer lactate et la dilution a été perfusée via le cathéter ventriculaire cérébral à une vitesse de 75 ml par heure. Le liquide est à été à nouveau extrait par voie lombaire. La vitesse de perfusion a été ajustée pour qu'un taux protéique de 150 mg/ml soit maintenu dans le liquide spinal. Le

traitement a été répété à partir de l'étape 3 avec à nouveau un litre de plasma dilué récemment congelé.

4. 10 g d'acide glutamique ont été administrés par voie intraveineuse en 24 heures suivi de 500 mg par voie orale 3 fois par jour pendant 1 mois ou jusqu'à ce que le dysfonctionnement neurologique se soit stabilisé. Le rôle de l'acide glutamique dans ce traitement n'est pas bien défini. L'acide glutamique n'est probablement pas essentiel.
5. De l'acide folinique a été administré par voie intraveineuse par doses de 100 mg puis perfusé à une vitesse de 25 mg/h pendant 24 heures, puis des doses de 25 mg toutes les 6 heures pendant une semaine. De la pyridoxine a été administrée à une dose de 50 mg toutes les 8 heures par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Leurs rôles dans la réduction de la neurotoxicité ne sont pas bien définis.

Excipients

Sodium

Ce médicament contient 35 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,8 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En raison de l'accroissement du risque thrombotique en cas de maladies tumorales, l'utilisation de traitements anticoagulants est fréquente. La variabilité intra-individuelle élevée de la coagulabilité pendant les maladies et l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse nécessitent, si l'on décide de traiter le patient par des anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence de la surveillance de l'INR (International Normalised Ratio).

L'association de sulfate de vinblastine avec d'autres agents myélotoxiques ou neurotoxiques ou avec une radiothérapie sur des régions étendues augmente le risque de toxicité. Quand une chimiothérapie est administrée en association avec une radiothérapie par des points d'entrée comprenant le foie, l'utilisation de sulfate de vinblastine doit être reportée jusqu'à ce que la radiothérapie soit terminée.

La sulfate de vinblastine doit être administrée avec précaution chez les patients traités de manière concomitante avec des médicaments connus pour inhiber le métabolisme de ce médicament via les iso-enzymes du cytochrome hépatique CYP3A ou chez des patients souffrant de troubles de la fonction hépatique. L'administration concomitante de la sulfate de vinblastine et d'un inhibiteur de cette voie métabolique peut provoquer une occurrence plus rapide et/ou une gravité des effets indésirables.

L'utilisation concomitante orale ou intraveineuse de digitoxine et les associations de médicaments chimiothérapeutiques comme la sulfate de vinblastine peuvent conduire à une réduction des taux sanguins de digitoxine, abaissant ainsi l'efficacité de la digitoxine.

L'utilisation concomitante orale ou intraveineuse de phénytoïne et les associations de médicaments chimiothérapeutiques comme la sulfate de vinblastine peuvent conduire à une réduction des taux sanguins de la phénytoïne et à une plus grande fréquence d'attaques. L'ajustement de la dose de phénytoïne doit se faire sur la base du taux sanguin. La contribution de la sulfate de vinblastine à cette interaction n'est pas clairement définie. L'interaction est probablement le résultat d'une réduction de l'absorption de la phénytoïne et d'une hausse du taux de métabolisation et d'élimination.

Avec l'association de sulfate de vinblastine et de mitomycine C, une toxicité pulmonaire grave et parfois irréversible a été décrite, plus particulièrement dans les tissus pré-endommagés (voir la rubrique 4.4). La sulfate de vinblastine utilisée selon un schéma posologique en association avec la mitomycine peut provoquer une détresse respiratoire aiguë et une infiltration pulmonaire. Les cas de détresse respiratoire avec des infiltrats pulmonaires interstitiels ont été rapportés chez des patients ayant suivi un schéma posologique composé de sulfate de vinblastine, de mitomycine et de progestérone (MVP).

Lors de la co-administration de cisplatine, il a été observé une élévation des concentrations plasmatiques de sulfate de vinblastine.

Un syndrome de Raynaud et des gangrènes ont été observés suite à la co-administration de sulfate de vinblastine et de bléomycine ainsi que d'autres événements vasculaires (comme les infarctus du myocarde et les accidents cérébrovasculaires) suite à un traitement associant la sulfate de vinblastine, la bléomycine et le cisplatine.

La neurotoxicité du cisplatine ou de l'interféron et la cardiotoxicité de l'interféron peuvent être potentialisées par la sulfate de vinblastine.

Des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la sulfate de vinblastine avec *d'autres médicaments cytostatiques et immunosuppresseurs* peuvent avoir lieu avec un renforcement des effets thérapeutiques et toxiques.

L'interaction avec *l'irradiation* pendant et après une radiothérapie est également possible.

L'érythromycine peut augmenter la toxicité de la sulfate de vinblastine.

Une utilisation concomitante de la sulfate de vinblastine et de l'itraconazole peut augmenter le risque de neurotoxicité ou d'iléus paralytique.

Les taux sériques d'anticonvulsivants peuvent être diminués par les schémas posologiques à base de médicaments cytotoxiques dont la sulfate de vinblastine fait partie.

La sulfate de vinblastine peut favoriser le captage cellulaire du *méthotrexate*. Des interactions entre la sulfate de vinblastine et les *agents alkylants* et le méthotrexate pendant le cycle cellulaire peuvent provoquer une augmentation de l'effet cytotoxique total.

Les patients recevant une chimiothérapie immunosuppressive ne doivent pas être vaccinés avec un vaccin vivant en raison du risque de maladie systémique pouvant être fatale. Ce risque est accru chez les sujets souffrant déjà d'immunosuppression par leur maladie sous-jacente. Utilisez un vaccin inactivé quand il est disponible.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la sulfate de vinblastine pendant la grossesse chez l'humain. L'action pharmacologique indique des effets nocifs potentiels pendant la grossesse. Des études précliniques ont montré une génotoxicité, une tératogénicité et autre toxicité reproductive (voir la rubrique 5.3). La sulfate de vinblastine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Si le traitement sous sulfate de vinblastine est absolument nécessaire pendant la grossesse ou si la grossesse survient pendant le traitement, la patiente doit être informée des risques pour le bébé à naître et doit être surveillée avec soin. La possibilité d'une consultation génétique doit être prise en compte.

Allaitement

Le passage de la sulfate de vinblastine dans le lait maternel n'est pas connu. La sulfate de vinblastine est contre-indiquée pendant l'allaitement. L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement sous sulfate de vinblastine.

Contraceptifs

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent prendre des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement sous sulfate de vinblastine et pendant au moins 3 mois mais de préférence pendant les 6 mois qui suivent.

Fertilité

La sulfate de vinblastine peut affecter la fertilité à la fois chez l'homme et la femme. Comme pour de nombreux médicaments, les données sont insuffisantes sur les effets de la sulfate de vinblastine sur la spermatogénèse. L'aspermatisme a été décrit chez l'homme. Des études chez l'animal montrent l'arrêt de la division au niveau de la métaphase et des changements dégénératifs dans les cellules germinales (voir la rubrique 5.3). Une stérilité réversible ou irréversible chez l'homme et la femme est possible après un traitement sous sulfate de vinblastine. Une aménorrhée est survenue chez quelques patientes traitées sous sulfate de vinblastine en association avec d'autres médicaments. La reprise des règles a été fréquente.

Il est conseillé aux hommes de s'informer sur les banques de sperme avant le début du traitement par sulfate de vinblastine.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'effet de ce médicament sur l'aptitude à conduire n'est pas connu. Du fait des effets indésirables, la possibilité que ce produit influence la capacité à conduire doit être prise en compte.

4.8. Effets indésirables

En général, la fréquence des effets indésirables avec l'utilisation de la sulfate de vinblastine semble être liée à la dose administrée. La plupart des effets indésirables ne dure pas plus de 24 heures.

Les effets indésirables ci-dessous sont classés selon les fréquences suivantes:

Très fréquent (≥ 1/10)

Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)

Peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/100)

Rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000)

Très rare (< 1/10.000),

Fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent

La leucopénie est l'effet indésirable le plus fréquent et est normalement le facteur limitant les doses.

Fréquent

Anémie, thrombocytopénie et myélosuppression.

Fréquence indéterminée

Anémie hémolytique

Affections endocriniennes

Rare

SIHAD (Syndrome de sécrétion Inappropriée d'Hormone Antidiurétique) a été rapporté tant avec les doses recommandées qu'avec les doses plus élevées (voir également la rubrique 4.9).

Affections psychiatriques

Peu fréquent

Dépression

Fréquence indéterminée

Psychose

Affections du système nerveux

Fréquent

Paresthésie, perte des réflexes ostéo-tendineux.

Rare

Impression de surdité, névrite périphérique, maux de tête, convulsions, vertiges. Des cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été rapportés chez des patients traités avec l'association chimiothérapeutique de bléomycine, cisplatine et sulfate de vinblastine.

Fréquence indéterminée

Douleur neurogène (c'est-à-dire au visage et la mâchoire), neuropathie périphérique, paralysie des cordes vocales.

Affections oculaires

Fréquence indéterminée

Erosions épithéliales graves avec blépharospasme, tuméfaction de la paupière et ganglions lymphatiques pré-auriculaires après contact avec la cornée.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Rare

Ototoxicité, dommage vestibulaire et auditif du nerf vestibulocochléaire.

Les manifestations comprennent une surdité partielle ou totale, qui peut être temporaire ou permanente et des difficultés d'équilibre, notamment les étourdissements, le nystagmus et les vertiges.

Fréquence indéterminée

Acouphènes.

Affections cardiaques

Rare

Tachycardie sinusale, angine de poitrine, blocage atrioventriculaire, arythmie.

Fréquence indéterminée

Des cas d'infarctus du myocarde ont été rapportés chez des patients traités avec l'association chimiothérapeutique de bléomycine, cisplatine et sulfate de vinblastine.

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée

Une hypertension fortuite et une hypotension grave ont été observées. Des cas de syndrome de Raynaud ont été rapportés chez des patients ayant reçu l'association chimiothérapeutique de bléomycine, cisplatine et sulfate de vinblastine pour le traitement de tumeurs aux testicules.

Hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent

Pharyngite

Après administration de vinca-alkaloïdes un essoufflement aigu (bronchospasmes) a été rapporté. Chez les patients traités concomitamment ou précédemment avec de la mitomycine C, des dyspnées, rhonchi, anormalités d'infiltration et troubles de la fonction pulmonaire peuvent avoir lieu quelques minutes ou plusieurs heures après l'administration de sulfate de vinblastine et peut se produire jusqu'à 2 semaines après l'administration de la mitomycine-C, sur la base de la toxicité pulmonaire de cette association. Les deux produits doivent être arrêtés immédiatement (voir rubrique 4.4 et 4.5).

Affections gastro-intestinales

Très fréquent

Nausée, vomissement

Fréquent

Constipation (voir rubrique 4.4), iléus, saignement d'un ancien ulcère peptique, entérocolite hémorragique, pertes de sang au niveau rectal, anorexie et diarrhées.

Fréquence indéterminée

Stomatite, douleur gastrique, douleur abdominale, sensibilité des glandes parotides.

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée

Fibrose du foie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent

Perte de cheveux, elle n'est généralement pas totale et dans certains cas la repousse des cheveux redémarre pendant le traitement d'entretien.

La formation de vésicules dans la bouche et sur la peau a été rapportée.

Fréquence indéterminée

Dermatite, phototoxicité

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquence indéterminée

Atrophie musculaire.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée

Rétention urinaire, microangiopathie thrombotique avec insuffisance rénale.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquence indéterminée

Baisse de la fertilité, aspermatisme.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent

Douleur au niveau de l'emplacement de la tumeur, malaise.

Fréquence indéterminée

Faiblesse, fièvre, extravasation dans les tissus sous-cutanés pendant l'injection intraveineuse de la solution de sulfate de vinblastine qui peut entraîner de la cellulite, une nécrose et une thrombophlébite, une douleur au site de l'injection, particulièrement après une injection dans les petits vaisseaux.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/ 40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugsreactions@fagg-afmps.be
- **au Luxembourg** via Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg - Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>.

4.9. Surdosage

Symptomatologie

Le surdosage en sulfate de vinblastine provoque une aggravation des effets indésirables (voir rubrique 4.8). Une destruction de la moelle osseuse, en particulier une leucopénie, peut être plus prononcée. De plus, une neurotoxicité (paresthésie, neuropathie périphérique) similaire à celle observée sous sulfate de vincristine peut être observée.

Traitement

Il n'y a pas d'antidote pour la sulfate de vinblastine. Le traitement est symptomatique et de soutien. L'arrêt de l'administration de sulfate de vinblastine est conseillé. Si nécessaire, un traitement de soutien doit être mis en œuvre et une transfusion sanguine réalisée. En cas de surdosage, le traitement suivant est recommandé :

1. prévention des effets du « syndrome ADH inapproprié » par limitation de liquide et administration d'un diurétique agissant sur la boucle de Henlé et la fonction tubulaire distale.
2. administration d'un anticonvulsivant
3. alimentation liquide en cas de possible occlusion intestinale
4. surveillance cardiovasculaire
5. surveillance hématologique journalière
6. des études chez l'animal ont indiqué que l'acide folique peut avoir un effet protecteur, raison pour laquelle le schéma suivant peut être conservé :
100 mg en intraveineuse toutes les 3 heures pendant 48 heures et toutes les 6 heures pendant les 48 heures suivantes.

L'hémodialyse ne semble pas efficace pour éliminer le médicament.

Sur la base du profil pharmacocinétique, on peut s'attendre à ce que la satiété élevée demeure pendant au moins 72 heures.

Si la sulfate de vinblastine est avalée, du charbon actif dans de l'eau peut être administré oralement avec un cathartique. L'utilisation de cholestyramine dans cette situation n'a pas été rapportée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: agents antinéoplasiques, vinca-alkaloïdes et analogues.

Code ATC: L01CA 01

La vinblastine appartient au groupe des vinca-alkaloïdes, se lie à la tubuline et interrompt la fonction microtubulaire en inhibant la polymérisation et en induisant la dépolymérisation de microtubules formés. Cela dérange la réorganisation normale du réseau microtubulaire qui est nécessaire pour l'interphase et la mitose. En plus d'un arrêt de la mitose, les vinca-alkaloïdes semblent également être cytotoxiques pour les cellules non proliférantes dans les phases G1 et S.

Effets hématologiques: pendant un traitement sous sulfate de vinblastine une leucopénie peut être escomptée; le comptage leucocytaire est un guide important pour le traitement. En général, la leucopénie sera d'autant plus prononcée et durera d'autant plus longtemps que la dose administrée est importante.

Après l'initiation du traitement sous vinblastine, le comptage leucocytaire sera censé être au plus bas entre 5 et 10 jours après le dernier jour de la médication. Ensuite, le comptage leucocytaire remonte raisonnablement rapidement (entre 7 et 14 jours). Avec des doses inférieures dans le traitement d'entretien, la leucopénie n'est généralement pas un problème. Bien que le nombre de thrombocytes ne baisse habituellement pas de manière importante en raison du traitement sous sulfate de vinblastine, une

thrombocytopénie grave peut survenir sporadiquement, bien que moins fréquemment qu'avec d'autres agents cytostatiques.

Chez les patients présentant une inhibition de la moelle osseuse en raison d'une radiothérapie antérieure ou d'un traitement avec d'autres oncolytiques, une thrombocytopénie (moins de 200.000 thrombocytes par mm³) peut avoir lieu. Si une radiothérapie ou autre chimiothérapie n'a pas été administrée auparavant, alors le comptage des thrombocytes baissera rarement sous le niveau de 200.000 par mm³, même quand la sulfate de vinblastine cause une leucopénie évidente. Une récupération rapide d'une thrombocytopénie en quelques jours est habituelle. L'effet de la vinblastine sur le comptage des érythrocytes et le niveau d'hémoglobine est habituellement non significatif, à condition qu'un traitement différent ne complique pas le tableau.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La vinblastine possède un grand volume de distribution; il peut atteindre 27,3 litres/kg. Des études sur des rats ont indiqué que les concentrations les plus élevées de radioactivité ont été trouvées dans les poumons, le foie, la rate et les reins 2 heures après l'injection de vinblastine marquée. La vinblastine est majoritairement liée aux protéines sériques (> 99 %). La vinblastine est métabolisée en déacétyl vinblastine actif.

La vinblastine montre une réduction de la concentration sérique après une injection intraveineuse rapide en trois phases (avec une grande variabilité inter- et intraindividuelle).

- une réduction très rapide de la concentration (phase alpha, demi-vie de 4 minutes)
- une période médiane plutôt brève (phase bêta, demi-vie de 1,6 heure)
- une période finale beaucoup plus longue (phase gamma, demi- vie de 25 heures avec un intervalle de 17 à 31 heures)

Comme la voie d'élimination la plus importante semble être la bile, la toxicité de ce médicament peut être augmentée avec une élimination anormale par la bile. Après injection de vinblastine marquée chez des patients, 10 % de la radioactivité a été récupérée dans les matières fécales, 14 % dans l'urine, alors que la radioactivité restante n'a pas pu être récupérée. La clairance systémique est de 0,74 l/kg/h.

La vinblastine traverse faiblement la barrière hémato-encéphalique et n'apparaît pas dans le LCR à des concentrations thérapeutiques après une administration par voie intraveineuse.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études sur la reproduction chez l'animal ont montré des effets nocifs sur la fertilité ainsi qu'une toxicité sur l'embryon. Des études de toxicité chronique ont montré l'inhibition de la spermatogénèse et une toxicité gastro-intestinale. Divers essais de génotoxicité ont montré que la vinblastine pouvait induire des anomalies chromosomiques, des micronucléus et de la polyploïdie. La vinblastine est peut-être cancérigène. D'autres données précliniques n'ajoutent rien de pertinent à ce qui a déjà été communiqué dans les rubriques cliniques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour injections

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments excepté ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

3 ans

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures à température ambiante (15–25 °C) à lumière ambiante quand dilué à la concentration de 0,5 mg/ml dans du NaCl 0,9 % ou du Glucose 5 %.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après ouverture. Si non utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, à moins que la reconstitution n'ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml de solution en flacon en verre incolore de type I avec un bouchon en caoutchouc bromobutyl avec capsule encliquetable blanche en aluminium.

Chaque emballage contient un seul flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Administration

La sulfate de vinblastine ne doit être utilisée que par ou sous la stricte surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents cytotoxiques.

Préparation :

Les agents cytotoxiques doivent être manipulés uniquement par des professionnels formés pour assurer un usage sans risque de ces préparations.

La reconstitution et le transfert dans des seringues doivent être exécutés uniquement dans un lieu désigné à cet effet.

Le personnel réalisant ces procédures doit être protégé de manière appropriée avec des vêtements, des gants et des protections oculaires.

Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler les agents cytotoxiques.

Vinblastine Teva solution injectable peut être diluée dans du NaCl 0,9% ou du Glucose 5% à une concentration de 0,5 mg/ml et être administrée par voie intraveineuse. La solution doit être préparée immédiatement avant utilisation.

Vinblastine Teva solution injectable ne contient pas de conservateur et est par conséquent uniquement adaptée pour un usage unique.

Contamination

En cas de contact avec la peau ou les yeux, la zone affectée doit être lavée avec de grandes quantités d'eau ou de soluté isotonique de chlorure de sodium. Une crème apaisante peut être utilisée pour traiter les sensations passagères de brûlure cutanée. Il faut consulter un médecin si les yeux sont touchés.

En cas de déversement, les manipulateurs doivent mettre des gants et éponger le produit renversé avec une éponge conservée sur place à cet effet. Rincez l'endroit deux fois à l'eau. Placez toutes les solutions et les éponges dans un sac en plastique et fermez-le.

Les excréments et le vomi doivent être nettoyés avec soin.

Elimination

Les seringues, récipients, matériaux absorbants, la solution et tout autre produit contaminé doivent être placés dans un sac en plastique épais ou autre récipient étanche et incinérés.

Tout produit non utilisé, flacon endommagé ou déchet contaminé doit être placé dans des récipients à déchets spécifiquement destinés à cet effet et jeté conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B – 2610 WILRIJK

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE330416

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation de l'autorisation : 15/12/2008.

Date de renouvellement de l'autorisation : 29/05/2012.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte: 04/2020

Date d'approbation: 04/2020