

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VINCRESIN 1 mg/ml solution injectable, 1 mg
VINCRESIN 1 mg/ml solution injectable, 2 mg

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sulfate de vincristine 1 mg/ml.

Un flacon de 1 ml contient 1 mg de sulfate de vincristine.
Un flacon de 2 ml contient 2 mg de sulfate de vincristine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution incolore à jaune pâle, sans particules (à ne pas confondre avec des bulles d'air).

Le pH est de 3,5 à 5,5 et l'osmolarité est d'environ 600 mOsm/l.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- en monothérapie: leucémie aigüe.
- en combinaison avec d'autres médicaments: maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, rhabdomyosarcome, neuroblastome, tumeur de Wilms, sarcome d'Ewing, ainsi que carcinome mammaire métastasé et sarcome des tissus mous.

4.2 Posologie et mode d'administration

VINCRESINE EST UNIQUEMENT DESTINEE A UNE ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE, MORTELLE EN CAS D'ADMINISTRATION PAR D'AUTRES VOIES.

Voir la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi ».

Posologie

Le calcul de la dose et l'administration de vincristine exigent une attention particulière, car l'administration d'une dose trop élevée peut avoir des conséquences très graves et même fatales.

Chez l'adulte, le dosage habituel est de 1,4 mg/m² par semaine.

Ne pas augmenter la dose au-delà du niveau produisant un bénéfice thérapeutique. De manière générale, les doses individuelles ne doivent pas dépasser 2 mg ; mesurer les nombres de globules blancs avant et après l'administration de chaque dose.

En monothérapie, les injections seront effectuées de façon hebdomadaire. En combinaison avec d'autres médicaments de chimiothérapie, les injections seront effectuées selon le protocole de traitement. La plupart du temps, les cures seront mensuelles.

Ne pas administrer la vincristine en cas de toxicité neurologique sévère, surtout en cas de parésie. Si les plaintes diminuent après l'arrêt de l'administration de vincristine, le traitement peut être repris avec 50 % de la dose.

Population pédiatrique

Chez l'enfant, une dose plus forte est tolérée : 1,5 à 2,0 mg/m² par semaine.

Chez les enfants pesant 10 kg ou moins, la posologie initiale habituelle est de 0,05 mg/kg une fois par semaine.

Populations particulières

Patients âgés

La dose habituellement utilisée chez l'adulte convient également chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou ayant des taux sériques de bilirubine directe supérieurs à 3 mg/100 ml, il est recommandé de diminuer de moitié la dose de vincristine. En raison du métabolisme hépatique et de l'excrétion biliaire de la vincristine, il est recommandé de réduire les doses chez les patients ayant un ictère obstructif ou toute autre altération de la fonction hépatique. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique suffisamment sévère pour diminuer l'excrétion biliaire, la gravité des effets indésirables peut augmenter.

Mode d'administration

VINCRISIN ne peut être administré que sous la surveillance étroite de médecins expérimentés dans le traitement par des médicaments cytotoxiques.

VINCRISIN ne doit s'administrer que par voie intraveineuse. L'administration intrathécale provoque une neurotoxicité fatale.

L'administration de VINCRISIN peut se faire par voie intraveineuse, sous la forme d'une perfusion ou d'une injection bolus (durée minimale d'1 minute, via la perfusion en place).

Attention : il est extrêmement important de s'assurer que l'aiguille est correctement positionnée dans la veine avant d'injecter le médicament.

Infiltration des tissus sous-cutanés doit être soigneusement évitée. Extravasation pendant l'administration par voie intraveineuse peut provoquer une douleur sévère ainsi qu'une dégradation des tissus sévère locale. Voir rubrique 4.4.

Afin de prévenir l'irritation des vaisseaux, il faut bien purger la veine après l'administration de vincristine.

4.3 Contre-indications

Il ne faut pas administrer le VINCRISIN

- pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

- Pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6),
- Avec une hypersensibilité connue à la vincristine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Chez les patients ayant des affections neuromusculaires, (telles que la forme démyélinisante de la maladie de Charcot-Marie-Tooth).
- Chez les patients ayant une altération sévère de la fonction hépatique.
- Chez les patients ayant une constipation et iléus imminent (surtout chez l'enfant).
- Chez les patients ayant une infection non traitée, il faut ajourner le traitement.
- Par administration intrathécale.
- Lors d'une administration combinée de chimiothérapie et de radiothérapie au niveau hépatique, il faut ajourner l'utilisation de vincristine jusqu'à la fin de la radiothérapie.
- Chez les patients vaccinés en même temps avec des vaccins vivants.

Accorder une attention particulière aux affections mentionnées à la rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Le cytostatique VINCRISIN ne peut être prescrit qu'avec l'accord ou sur l'indication d'un spécialiste expérimenté en oncologie.

VINCRISTINE UNIQUEMENT DESTINEE A UNE ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE, MORTELLE EN CAS D'ADMINISTRATION PAR D'AUTRES VOIES.

Après une administration intrathécale accidentelle, une intervention neurochirurgicale immédiate est nécessaire pour empêcher une paralysie ascendante menant au décès. Chez un très faible nombre de patients, la paralysie potentiellement fatale et le décès consécutif ont été évités mais ont induit des séquelles neurologiques dévastatrices, avec une récupération ultérieure limitée.

Sur base des données publiées sur ces cas de survie, en cas d'administration accidentelle de vincristine par voie intrathécale, le traitement suivant doit être instauré immédiatement après l'injection :

1. Extraire par voie lombaire un volume de LCS (liquide cérébrospinal) aussi important que possible pour garantir la sécurité du patient.
2. Insérer un cathéter épidural dans l'espace sous-arachnoïdien au niveau de l'espace intervertébral situé au-dessus de l'accès lombaire initial et irriguer le LCS avec une solution de Ringer lactate. Demander du plasma frais congelé et, dès disponible, en ajouter 25 ml par litre de solution de Ringer lactate.
3. Un neurochirurgien va insérer un drain ou un cathéter intraventriculaire et poursuivre irriguer le LCS avec extraction de liquide par l'accès lombaire relié à un système de drainage fermé. La solution de Ringer lactate doit être administrée au moyen d'une perfusion continue à une vitesse de 150 ml/h ou de 75 ml/h en cas d'ajout de plasma frais congelé comme indiqué ci-dessus.

Ajuster la vitesse de perfusion de tel façon qu'un taux de protéines de 150 mg/dl soit maintenu dans le liquide céphalorachidien.

Les mesures suivantes ont également été utilisées en complément mais ne sont probablement pas essentielles :

L'acide folinique a été administré par voie intraveineuse sous la forme d'un bolus de 100 mg suivi d'une perfusion à une vitesse de 25 mg/h pendant 24 heures, puis de doses bolus de 25 mg administrées toutes les 6 heures pendant 1 semaine. Administration intraveineuse de 10 g d'acide glutamique sur 24 heures, suivie de 500 mg trois fois par jour par voie orale pendant un mois. La pyridoxine a été administrée à une dose de 50 mg toutes les 8 heures au moyen d'une perfusion intraveineuse sur 30 minutes. Le rôle joué par ces médicaments dans la réduction de la toxicité neurologique n'est pas clairement établi.

Tout contact du sulfate de vincristine avec les yeux doit être évité. Il est associé à un risque d'irritation sévère ou d'ulcération de la cornée (en particulier si le produit est projeté sous pression). En cas de contact avec les yeux, les laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et prendre un avis médical ou ophtalmologique si l'irritation oculaire persiste.

En cas de projection accidentelle sur la peau, laver abondamment avec de l'eau puis au savon doux et rincer abondamment.

Toute extravasation doit être évitée. En cas d'extravasation, interrompre immédiatement l'injection et injecter la dose éventuellement restante dans une veine différente. L'injection locale de hyaluronidase 250 UI/ml, (1 ml en sous-cutanée autour de la lésion) et l'application de chaleur modérée sur le site d'extravasation facilitent la diffusion du produit et limitent à un minimum la gêne et le risque de cellulite. Dans le service hospitalier prenant en charge l'administration de vincristine, il faut disposer du set destiné au traitement d'une extravasation par cytostatiques.

Risques associés à la vaccination

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 (voir rubrique 4.3). Étant donné que le traitement par vincristine peut induire une suppression immunitaire, la formation d'anticorps par l'organisme en réponse au vaccin peut diminuer, et la réponse immunitaire à une vaccination simultanée peut être réduite (voir rubrique 4.5). Il faut tenir en compte de l'effet immunosuppresseur de la vincristine si la réponse immunitaire du patient est importante, voir essentielle.

Patients souffrant d'affections neurologiques préalables ou de troubles de fonction hépatique

Il faut accorder une attention particulière aux patients souffrant d'affections neurologiques préalables ou de troubles de fonction hépatique. Lors de l'utilisation combinée de vincristine et de médicaments potentiellement neurotoxiques, une observation rigoureuse du patient est nécessaire. En cas de neurotoxicité (signes de paresthésie ou de parésie), il faut interrompre le traitement. Un dysfonctionnement hépatique peut augmenter les taux sanguins circulants et la demi-vie plasmatique de la vincristine avec majoration des effets indésirables.

L'effet neurotoxique du sulfate de vincristine peut s'ajouter à celui d'autres agents neurotoxiques ou être augmenté en cas d'irradiation de la moelle épinière et de maladie neurologique.

Patients âgés

Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets neurotoxiques de la vincristine.

Thérapie d'association

Des patients ayant reçu une chimiothérapie par vincristine en association à des médicaments anticancéreux connus pour leur potentiel cancérogène ont développé des cancers secondaires. Le rôle de la vincristine dans ce développement n'a pas été établi.

On recommande de prendre des dispositions prophylactiques, prévenant la constipation, telles que: diète adaptée et emploi d'un laxatif (notamment le lactulose).

Patients ayant une cardiopathie ischémique

La vincristine doit s'administrer avec prudence chez les patients ayant une cardiopathie ischémique.

En raison du risque de leucopénie, le médecin et le patient doivent être vigilants vis-à-vis de la survenue d'une infection. En cas de leucopénie, des mesures adaptées doivent être prises, parmi lesquelles un calcul précis de l'heure d'administration de la dose suivante de sulfate de vincristine. Un contrôle de la numération formule sanguine doit être réalisé avant chaque injection.

En raison d'un risque accru de leucopénie et de thrombocytopénie, une surveillance plus étroite est nécessaire chez les patients présentant une dépression médullaire due à un traitement antérieur ou à la maladie elle-même.

Fertilité

Tant les hommes que les femmes doivent prendre des mesures contraceptives pendant le traitement et pendant au moins les six mois suivant son arrêt.

Le traitement par vincristine peut induire une stérilité irréversible, un risque important, comme indiqué en rubrique 4.6 (voir rubrique 4.6).

Dyspnée aigue et bronchospasme sévère

Dans différents rapports, on a mentionné de la dyspnée aigue et du bronchospasme sévère, consécutifs à l'administration de vinca-alcaloïdes. Lors d'une administration combinée de vinca-alcaloïdes et de mitomycine C, ces réactions sont plus fréquentes et sont potentiellement sévères en cas de dysfonctionnement pulmonaire préalable. Elles peuvent survenir endéans les quelques minutes, ou plusieurs heures après l'injection du vinca-alcaloïde. Elles peuvent persister jusqu'à 2 semaines après l'administration de la dose de mitomycine. Une dyspnée progressive, exigeant une thérapie chronique, peut survenir. Dans ce cas, on ne peut pas répéter l'administration de vincristine. Voir aussi rubrique 4.5 "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions".

Une élévation aiguë des taux sériques d'acide urique peut survenir pendant la rémission-induction de leucémie aiguë ; les taux sériques d'acide urique doivent donc faire l'objet d'une surveillance fréquente pendant les 3 à 4 premières semaines du traitement ou des mesures adéquates doivent être prises pour prévenir la neuropathie secondaire à des taux élevés d'acide urique.

Inhibiteurs des isoenzymes du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P

Une augmentation des concentrations plasmatiques de vincristine peut survenir en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P. L'administration concomitante a été associée à des effets indésirables neuromusculaires prématurés et/ou à une augmentation de la sévérité de ces effets, probablement suite à une inhibition du métabolisme de la vincristine.

Vu le passage de quantités insuffisantes de vincristine à travers la barrière hémato-encéphalique, des agents complémentaires peuvent être nécessaires, en cas de diagnostic de leucémie du système nerveux central.

Interaction avec des antifongiques azolés

L'administration concomitante d'antifongiques azolés et de vincristine a été associée à une neurotoxicité et à d'autres effets indésirables graves, notamment des convulsions, une neuropathie périphérique, un

syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) et un iléus paralytique. Il convient de réserver les antifongiques azolés aux patients traités par vincristine qui ne disposent pas d'autres options de traitement antifongique (voir rubrique 4.5).

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions communes à tous les cytotoxiques

En raison du risque thrombotique accru lié aux maladies tumorales, l'utilisation d'un traitement anticoagulant est fréquente. Si l'on décide de traiter le patient par des anticoagulants oraux, en raison de la grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces maladies et de la possibilité d'interactions entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, il est nécessaire d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (International Normalised Ratio).

Inhibiteurs des isoenzymes du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P

Les alcaloïdes de la pervenche sont métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) et sont des substrats de la glycoprotéine P. Une augmentation des concentrations plasmatiques de vincristine peut donc survenir en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4 et de la glycoprotéine P tels que le ritonavir, le nelfinavir, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la ciclosporine, la nifédipine et la néfazodone. L'administration concomitante d'itraconazole et de vincristine a été associée à des effets indésirables neuromusculaires prématurés et/ou à une augmentation de la sévérité de ces effets, probablement suite à une inhibition du métabolisme de la vincristine.

Kétoconazole

L'administration concomitante d'antifongiques azolés (par ex. itraconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole et fluconazole) et de vincristine peut augmenter les concentrations plasmatiques de vincristine, ce qui peut entraîner une survenue précoce et/ou une sévérité accrue de la neurotoxicité et d'autres effets indésirables (voir rubrique 4.4). Par conséquent, les antifongiques azolés doivent être utilisés avec prudence chez les patients traités par vincristine et ne doivent être utilisés que lorsqu'il n'existe pas d'autres options de traitement antifongique ou lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques de l'association. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter les effets indésirables associés à cette utilisation concomitante.

Phénytoïne et fosphénytoïne

On a rapporté que l'administration concomitante de phénytoïne et d'une chimiothérapie antinéoplasique combinant entre autres de la vincristine, induit une réduction des taux sanguins de phénytoïne et une augmentation de l'effet proconvulsivant. Cette association est déconseillée. S'il est impossible de l'éviter, l'ajustement de la dose doit s'effectuer sur base des taux sanguins.

Autres cytostatiques

Lors d'une administration combinée d'autres cytostatiques, une interaction pharmacodynamique est possible, sous la forme d'un renforcement de l'action thérapeutique et toxique. Il est probable que la vincristine stimule la pénétration de méthotrexate dans les cellules. Vu la cinétique du cycle cellulaire, les interactions de la vincristine avec des moyens alkylants et le méthotrexate sont possibles, et peuvent augmenter l'effet cytotoxique total. Le risque de cardiomyopathie lié à la doxorubicine augmente lors d'une

administration associée de vincristine. Le sulfate de vincristine peut renforcer la neurotoxicité de la cisplatine. Une interaction avec la radiothérapie est également possible.

Asparaginase/isoniazide et autres médicaments neurotoxiques

Tenir compte du risque de neuropathie périphérique sévère et prolongée en cas d'administration de médicaments neurotoxiques (tels que l'isoniazide, la L-asparaginase et la ciclosporine A) aux patients traités par vincristine. Chez ces patients, les médicaments ayant des effets neurotoxiques connus doivent s'administrer avec prudence et sous contrôle neurologique continu.

Afin de réduire ces effets secondaires, il faut administrer la vincristine dans les 12 à 24 heures précédant la prise de l'enzyme L-asparaginase.

Vaccins/virus inactivés

Étant donné que le traitement par vincristine peut réprimer le système immunitaire normal, la formation d'anticorps par l'organisme en réponse au vaccin peut diminuer. L'intervalle de temps entre l'arrêt de l'utilisation du médicament immunosuppresseur et la récupération de la capacité de l'organisme à réagir au vaccin dépend de la puissance et du type d'immunosuppresseur, de la maladie sous-jacente et d'autres facteurs ; les estimations de cet intervalle de temps varient entre 3 mois et 1 an.

Vaccins/virus vivants

Étant donné que le traitement par vincristine peut réprimer le système immunitaire, l'administration concomitante d'un vaccin à virus vivant peut potentialiser la réplication et renforcer les effets indésirables du vaccin viral et/ou diminuer la formation d'anticorps par l'organisme en réponse au vaccin ; ces patients ne doivent donc être vaccinés qu'avec une extrême prudence, après une évaluation soigneuse de leur statut hématologique et uniquement avec l'approbation du médecin traitant. L'intervalle de temps entre l'arrêt de l'utilisation du médicament immunosuppresseur et la récupération de la capacité de l'organisme à réagir au vaccin dépend de la puissance et du type d'immunosuppresseur, de la maladie sous-jacente et d'autres facteurs ; les estimations de cet intervalle de temps varient entre 3 mois et 1 an. Les patients ayant une leucémie en rémission ne doivent recevoir aucun vaccin à virus vivant pendant au moins les 3 mois suivant l'administration de leur dernière chimiothérapie.

Digoxine

L'absorption de digoxine peut diminuer chez les patients traités par chimiothérapie. Chez certains patients, l'effet thérapeutique de la digoxine peut donc être réduit. La prudence est donc de rigueur en cas d'administration de ces associations et il peut s'avérer nécessaire d'adapter la dose de digoxine.

Mitomycine C

Des réactions pulmonaires aiguës peuvent se produire.

Radiothérapie

La radiothérapie peut augmenter la neurotoxicité périphérique de la vincristine.

Ciclosporine, tacrolimus

Une immunosuppression excessive s'accompagnant d'un risque de lymphoprolifération peut survenir.

Autres interactions

Pendant l'administration concomitante de vincristine et de facteurs de croissance (G-CSF, GM-CSF), des neuropathies atypiques s'accompagnant de sensations de picotement ou de brûlure des extrémités distales ont été plus fréquemment rapportées.

Chez des patients atteints d'une tumeur de Wilms, une toxicité hépatique sévère a été rapportée en cas d'association de vincristine et de dactinomycine.

En association avec la bléomycine, la vincristine peut provoquer un syndrome de Raynaud et cet effet est dose-dépendant.

Plusieurs acides aminés (notamment l'acide glutamique, l'acide aspartique, l'ornithine, la citrulline et l'arginine) peuvent annuler l'effet cytotoxique de la vincristine. Ceci peut être important lorsqu'on traite des patients souffrant de boulimie.

Lors d'une administration simultanée de glucocorticoïdes, il existe un risque de nécrose/perforation du tractus gastro-intestinal.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Le VINCRISIN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique 4.3 Contre-indications). Les données disponibles concernant l'utilisation de vincristine chez la femme enceinte sont très limitées. Les études chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène et d'autres types de toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3). Sur la base des résultats des études chez l'animal et des caractéristiques pharmacodynamiques de la substance, la vincristine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre. En cas de survenue d'une grossesse lors du traitement par vincristine, la patiente doit être informée des dangers potentiels pour le fœtus.

Tant les hommes que les femmes doivent prendre des mesures contraceptives pendant le traitement et pendant au moins les six mois suivant l'arrêt du traitement.

Si une grossesse survient pendant le traitement, informer la patiente concernant les risques pour le fœtus et la surveiller attentivement.

La vincristine peut induire des effets génotoxiques. Une consultation génétique doit donc être envisagée si une grossesse survient pendant le traitement par vincristine et est également recommandée pour les patients souhaitant avoir des enfants après la thérapie.

Allaitement

On ne sait pas si la vincristine est excrétée dans le lait maternel. Pendant le traitement par vincristine, l'allaitement est interdit (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

Fertilité

Le traitement par vincristine peut induire une stérilité irréversible. La réversibilité de ces effets négatifs sur la fertilité dépend de l'âge du patient et de la dose administrée. *Une azoospermie a été fréquemment observée chez des hommes traités par une chimiothérapie combinant la vincristine et la prednisone avec le cyclophosphamide ou la méchloréthamine et la procarbazine. Moins fréquemment, une aménorrhée a été observée chez des femmes traitées par une chimiothérapie à base de vincristine.*

Les patients doivent être informés concernant les risques du traitement pour leur fertilité ultérieure. Les hommes doivent être informés concernant une éventuelle conservation de sperme.

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

Les effets de la vincristine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. En raison de ses effets indésirables (neurologiques), tenir compte du fait que ce produit peut avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets toxiques les plus importants de la vincristine ont été associés au système nerveux central. En général, les effets indésirables sont réversibles et dose-dépendants. Les effets indésirables les plus fréquents sont la toxicité neurologique et l'alopécie ; les effets indésirables les plus gênants sont d'origine neuromusculaire.

Liste des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Cancer secondaire lié au traitement

Des patients traités par vincristine en association avec d'autres cytotoxiques, connus pour être cancérigènes, ont développé des cancers secondaires.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent

Thrombocytose temporaire.

Peu fréquent

Dépression médullaire sévère, anémie, leucopénie et thrombocytopénie.

Affections du système immunitaire

Fréquent

Essoufflements et bronchospasmes aigus, potentiellement sévères et pouvant engager le pronostic vital. Ces symptômes ont été observés après l'administration de vinca-alcaloïdes (tels que la vincristine), en particulier en association avec la mitomycine. La réaction peut survenir de quelques minutes à plusieurs heures après l'administration d'un vinca-alcaloïde ou jusqu'à 2 semaines après une dose de mitomycine.

Rare

Des réactions allergiques, de type anaphylaxie, rash et œdème, potentiellement liées au traitement par vincristine, ont été observées chez des patients traités par vincristine dans le cadre d'un protocole chimiothérapeutique associant plusieurs agents.

Affections du système nerveux

La toxicité neurologique est l'effet indésirable le plus important de la vincristine. La toxicité neurologique est liée à la dose et à l'âge. La neurotoxicité peut également être à l'origine d'une constipation et d'un iléus (voir « Affections gastro-intestinales »).

Fréquent

L'effet indésirable neurotoxique le plus fréquent est une neuropathie périphérique (à la fois sensorielle et motrice), qui se produit chez pratiquement tous les patients. Les effets indésirables neuromusculaires se développent souvent dans un ordre spécifique. Ils débutent généralement par de seuls troubles sensoriels et une paresthésie. Avec la poursuite du traitement, des douleurs nerveuses (entre autres de la mâchoire et des testicules) et d'autres difficultés motrices peuvent survenir. Une aréflexie tendineuse, un pied équin, une faiblesse musculaire, une ataxie et une paralysie ont été signalés lors de la poursuite du traitement. Des atteintes des nerfs crâniens, parmi lesquelles une parésie isolée et/ou une paralysie des muscles dirigés par les nerfs crâniens, sont possibles, sans autre faiblesse musculaire.

La paralysie des nerfs crâniens et la faiblesse musculaire du larynx peuvent provoquer une raucité de la voix et une parésie des cordes vocales, notamment une parésie bilatérale des cordes vocales pouvant engager le pronostic vital. Une faiblesse des muscles oculaires externes peut provoquer une ptose et une neuropathie optique et extra-oculaire. Une cécité corticale transitoire a été décrite. La vincristine provoque également une toxicité sur le système nerveux autonome et sur le système nerveux central, bien que moins fréquente que la neuropathie périphérique. Des cas de vision double et d'atrophie optique sont observés.

Peu fréquent

Des convulsions, souvent associées à une hypertension artérielle, ont été signalées chez un petit nombre de patients recevant le sulfate de vincristine. Quelques cas de convulsions suivies d'un coma ont été décrits chez des enfants. La vincristine provoque une toxicité sur le système nerveux autonome et sur le SNC, bien que moins fréquente que la neuropathie périphérique. Des effets sur le SNC, comme par exemple une altération de la conscience et des modifications mentales de type dépression, agitation, insomnie, confusion, psychoses et hallucinations.

Fréquence indéterminée

Leucoencéphalopathie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent

Surdité.

Affections cardiaques

Peu fréquent

Coronaropathie artérielle, infarctus du myocarde.

Des cas de coronaropathies vasculaires et d'infarctus du myocarde sont survenus chez des patients traités par une association chimiothérapeutique contenant la vincristine et précédemment traités par radiothérapie du médiastin.

Rare

Hypertension et hypotension artérielle.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Des cas de dyspnée et de bronchospasme sévère ont été rapportés avec les vinca-alcaloïdes, dont certains en association avec la mitomycine C.

Affections gastro-intestinales

Fréquent

Nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales. La formation d'un fécalome dans la partie supérieure des intestins lorsque le rectum est vide peut provoquer une constipation. Des douleurs abdominales de type colique sont alors possibles.

Peu fréquent

Perte d'appétit, perte de poids, anorexie, diarrhée, iléus paralytique. L'iléus paralytique constitue un risque particulier chez les jeunes enfants.

Rare

Inflammation de la muqueuse buccale, nécrose et/ou perforation intestinale.

Très rare, fréquence indéterminée

Pancréatite.

Affections hépatobiliaires

Rare

Maladie veino-occlusive hépatique, en particulier chez les enfants.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent

Alopécie (réversible à l'arrêt de l'administration de vincristine).

Affections du rein et des voies urinaires

Chez les patients âgés, les médicaments connus pour favoriser une rétention urinaire doivent être arrêtés pendant quelques jours après l'administration de la vincristine.

Peu fréquent

Polyurie, dysurie, rétention urinaire résultant d'une atonie de la vessie, hyperuricémie, néphropathie urique.

Rare

Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH). Le syndrome pourrait être lié à la neurotoxicité du médicament, potentiellement due à un effet direct sur l'hypothalamus. Chez ces patients, une hyponatrémie se produit, combinée avec une excrétion sodique urinaire sans indication de troubles rénaux ou surréniaux, hypotension artérielle, déshydratation, azotémie ou œdème. Une restriction hydrique peut améliorer l'hyponatrémie et la perte rénale de sodium.

Très rare, fréquence indéterminée

Incontinence.

Affections des organes de reproduction et du sein

Une stérilité irréversible après une chimiothérapie contenant de la vincristine est observée plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes.

Fréquent

Une azoospermie a été observée chez des hommes traités par une chimiothérapie associant la vincristine et la prednisone au cyclophosphamide ou à la méchloréthamine et la procarbazine.

Peu fréquent

Aménorrhée.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent

Irritation au site d'injection.

Peu fréquent

Fièvre, phlébite, douleur, cellulite et nécrose. Ces symptômes peuvent survenir après irritation de la paroi vasculaire ou après extravasation pendant l'administration.

Rare

Céphalée.

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 - www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be,
- et **au Luxembourg** le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Symptômes

Les effets secondaires à l'utilisation de vincristine sont dépendants de la dose. Chez les enfants âgés de moins de 13 ans, un surdosage par 10 fois la dose recommandée a eu un effet fatal. Dans ce groupe de patients, des symptômes sévères sont possibles à des doses de 3 à 4 mg/m². Chez l'adulte, on peut s'attendre à des symptômes sévères, lors d'une ingestion de doses uniques de 3 mg/m² ou plus.

Un surdosage aigu en vincristine mène à une expression majorée de ces différents effets secondaires, et peut être fatal.

Prise en charge du surdosage

Il n'existe aucun antidote connu à la vincristine.

Un traitement symptomatique de soutien doit être administré.

En cas de surdosage, une surveillance attentive du patient est nécessaire. Les mesures suivantes doivent être envisagées.

- Surveiller l'équilibre hydroélectrolytique ; en cas de signes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, une restriction hydrique doit être instaurée,
- Administrer un traitement anticonvulsivant afin de prévenir les crises d'épilepsie,
- Surveiller le système cardiovasculaire,
- Surveiller la formule sanguine et agir selon la dépression médullaire observée,
- Pratiquer des lavements afin d'éviter l'iléus,
- Les folinates peuvent être utilisés. Le schéma posologique proposé est de 100 mg par voie intraveineuse toutes les 3 heures pendant 24 heures, puis toutes les 6 heures pendant au moins 48 heures.

Seules de très petites quantités du médicament étant dialysées, il est probable que l'hémodialyse ne soit pas efficace en cas de surdosage.

En cas de plaintes de paresthésies et/ou de parésies, il faut immédiatement interrompre l'administration de vincristine.

En cas de traitement de longue durée par vincristine, les effets secondaires seront plus évidents.

La récupération peut durer des mois à des années.

Voir également les rubriques 4.2 Posologie et mode d'administration, et 4.8. Effets indésirables.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vinca-alcaloïde antinéoplasique.

Code ATC : L01CA02

Le sulfate de vincristine est un sel de vincristine, un alcaloïde extrait de la pervenche *Catharanthus roseus*. Les vinca-alcaloïdes sont des « poisons du fuseau » classiques, qui se lient à la protéine microtubulaire tubuline et bloquent les cellules pendant la métaphase en empêchant la polymérisation de la tubuline et ainsi la formation de microtubules et en induisant une dépolymérisation des microtubules existants.

Les vinca-alcaloïdes peuvent exercer leur effet sur le processus de différentes manières :

- en se liant à un site spécifique de la tubuline et en formant un complexe d'agrégation tubuline-alcaloïde ;
- en se liant à un site de haute affinité de la tubuline, incorporé dans les microtubules, et en inhibant l'incorporation de tubuline supplémentaire dans le microtubule existant ;
- en se liant à un site de faible affinité sur la paroi du microtubule, entraînant la séparation du protofilament.

La vincristine peut également agir sur d'autres systèmes cellulaires, tels que la synthèse d'ARN et d'ADN, l'AMP cyclique, la biosynthèse des lipides et l'ATPase de transport de Ca^{2+} calmoduline-dépendante.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La vincristine est absorbée par le tractus gastro-intestinal d'une manière imprévisible. L'administration de VINCRISIN peut seulement se faire par voie intraveineuse, sous la forme d'une perfusion ou d'une injection bolus. Autres voies d'administration sont toxiques et peuvent être fatales.

Distribution

Après injection intraveineuse, la vincristine est rapidement éliminée du plasma. Dans les 15 à 30 minutes suivant l'injection, plus de 90 % du médicament est distribué du plasma vers les tissus et autres composants du sang, où il reste étroitement lié mais pas de manière irréversible. Le volume de distribution est de $8,4 \pm 3,2$ l/kg à l'état d'équilibre.

Vingt minutes après administration intraveineuse, plus de 50 % de la vincristine est lié aux composants sanguins, en particulier aux plaquettes, qui contiennent des concentrations élevées de tubuline. L'aire sous la courbe de la vincristine est par conséquent inversement corrélée avec le nombre de plaquettes.

La pénétration dans le liquide céphalorachidien après injection intraveineuse en bolus semble très faible. Toutefois, malgré cette faible pénétration, la vincristine peut provoquer des effets indésirables du système nerveux central.

Biotransformation

La vincristine est principalement métabolisée par le CYP3A du foie (principalement CYP3A4 et CYP3A5) en une amine secondaire M1. Des rapports *in vitro* et *in vivo* ont démontré que l'expression CYP3A5 est un facteur majeur dans la clairance de vincristine médiée par P450.

CYP3A4/3A5 et P-glycoprotéine polymorphisme peuvent contribuer à la variabilité pharmacocinétique de vincristine. L'administration concomitante d'autres médicaments métabolisés par le CYP450 inhibe compétitivement le métabolisme de la vincristine, et les médicaments induisant le CYP3A peuvent augmenter la clairance de la vincristine. Les données manquent sur le fait si la dose de vincristine doit être changée basé sur de ces médicaments concomitants (voir rubrique 4.5).

Elimination

L'analyse des particularités plasmatiques montre que l'élimination plasmatique de la vincristine après une administration intraveineuse rapide peut être décrite comme un modèle triphasique. Les demi-vies initiale, moyenne et finale sont respectivement de 5 minutes, 2,3 heures et 85 heures (intervalle : 19 à 155 heures).

La clairance plasmatique est lente et un intervalle d'au moins une semaine doit être respecté entre les périodes de traitement afin d'éviter une toxicité cumulative.

Le foie est l'organe d'excrétion le plus important ; environ 80 % de la dose injectée est excrétée dans les fèces et 10 à 20 % dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

La clairance plasmatique au fil du temps montre une relation linéaire. La clairance plasmatique augmente également avec l'augmentation de la dose de vincristine et montre une réaction principalement de premier ordre, bien que des différences individuelles par rapport au modèle linéaire sont possibles. Il n'y avait aucune différence observée chez les patients recevant de la vincristine par perfusion ou par injection bolus.

Patients présentant des troubles hépatiques

Chez les patients présentant des troubles hépatiques, le métabolisme, et donc l'excrétion de la vincristine, sont probablement réduits, entraînant un risque accru de toxicité. Si nécessaire, la dose doit être adaptée (voir rubriques 4.2. et 4.4).

Population pédiatrique

Chez les enfants, il existe une variation inter- et intra-individuelle plus importante des paramètres pharmacocinétiques tels que la clairance, le volume de distribution et la demi-vie d'élimination. La clairance plasmatique chez les enfants est généralement plus importante que chez les adultes ou les nourrissons, mais il n'est pas certain que la clairance de la vincristine soit réduite avec l'âge au cours de l'enfance. La demi-vie terminale est d'environ 12-40 h.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études précliniques menées avec la vincristine ont mis en évidence un effet tératogène. En outre, dans les études de toxicité sur la reproduction conduites chez l'animal, des effets indésirables sur la fertilité et une toxicité embryonnaire ont été observés. Dans les études de toxicité chronique, des effets indésirables incluant une neurotoxicité, une inhibition de la spermatogenèse, une myélosuppression et une toxicité gastro-intestinale ont été observés. Dans les essais de génotoxicité, il a été montré que la vincristine peut entraîner des déviations chromosomiques, une aneuploïdie et une polyploïdie. Il n'existe pas d'autres données précliniques pertinentes.

6. DONNES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol – acide sulfurique/hydroxyde de sodium – eau injectable.

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture:

24 mois

Après dilution:

La stabilité chimique et physique de la solution injectable est établie à 48 heures en cas de conservation à une température comprise entre 2 et 8°C, ou à 24 heures en cas de conservation à une température comprise entre 15 et 25°C, après dilution dans une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %), jusqu'à l'obtention d'une concentration allant de 0,01 mg/ml à 0,1 mg/ml.

Du point de vue microbiologique, le produit doit néanmoins s'utiliser immédiatement. Si le produit dilué n'est pas immédiatement utilisé, l'utilisateur est responsable des délais d'utilisation et des conditions de conservation appliquées avant l'administration et ces durées ne peuvent généralement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C, sauf si la dilution s'est effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2- 8°C).

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

1 Flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle, d'un scellage en aluminium et d'une fermeture en polypropylène de type snap-cap, contenant 1 ou 2 ml de solution.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Inspection avant l'utilisation :

Seules les solutions transparentes et sans particules visibles peuvent être utilisées. Ne pas utiliser le produit si le flacon est endommagé.

Manipulation et élimination :

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule ces médicaments.

La manipulation de la vincristine par les femmes enceintes doit être évitée.

Eviter tout contact avec la solution. Les solutions doivent être préparées dans un local réservé à cet usage, dans lequel il est interdit de fumer, de manger et de boire. Pendant la préparation, une technique de travail strictement aseptique doit être mise en œuvre ; les mesures de protection incluent le port de gants, d'un masque facial, de lunettes de sécurité et de vêtements protecteurs. L'utilisation d'une hotte à flux laminaire vertical est recommandée. Pendant l'administration, des gants doivent être portés.

Les techniques d'élimination des déchets doivent tenir compte de la nature de ce produit.

En cas de contact de la solution avec la peau, les muqueuses ou les yeux, laver immédiatement et abondamment à l'eau.

L'extravasation doit être évitée. En cas d'extravasation, interrompre immédiatement l'injection et injecter la dose éventuellement restante dans une autre veine. L'injection locale de hyaluronidase 250 UI/ml, 1 ml en sous-cutanée autour de la lésion et l'application de chaleur modérée sur le site d'extravasation facilitent la diffusion du produit et limitent au minimum la gêne et le risque de cellulite. Un dispositif de traitement de l'extravasation de cytostatiques doit être disponible dans le service où le sulfate de vincristine est administré.

Les excréta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution.

Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Teva Pharma Belgium S.A., Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

En Belgique:

VINCRISIN 1 mg/1 ml : BE143674

VINCRISIN 2 mg/2 ml : BE143805

Au Luxembourg

VINCRISIN 1 mg/1 ml : 2001080006

1 flacon : 0302971

VINCRISIN 2 mg/2 ml : 2001080007

1 flacon : 0302984

STATUT LEGAL DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

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

A. Date de première autorisation: juillet 1988.

10. DATE DE MISE A JOUR/APPROBATION DU TEXTE

A. Date de mise à jour du texte :

B. Date d'approbation du texte : 08/2024