

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

^{Pr}**Vinorelbine injectable** **USP**

(Solution pour injection : 10 mg/mL)

10 mg de vinorelbine par mL (sous forme de tartrate de vinorelbine)

Antinéoplasique

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de préparation : Le 23 juin 2014

N° de contrôle de la présentation : 174320

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr Vinorelbine Injectable, USP

(Solution pour injection : 10 mg/mL)

10 mg de vinorelbine par mL (sous forme de tartrate de vinorelbine)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antinéoplasique

ATTENTION

LE VINOURELBINE INJECTABLE EST UN MÉDICAMENT CYTOTOXIQUE QUI DOIT ÊTRE UTILISÉ QUE PAR DES MÉDECINS EXPÉRIMENTÉS AVEC LES ANTINÉOPLASIQUES. UNE NUMÉRATION GLOBULAIRE DOIT ÊTRE EFFECTUÉE AVANT CHAQUE DOSE. LA POSOLOGIE DOIT ÊTRE RÉDUITE OU LE TRAITEMENT ABANDONNÉ DÈS QU'IL Y A SIGNE DE DÉPRESSION MÉDULLAIRE ANORMALE.

Cette préparation est réservée uniquement à l'administration intraveineuse. L'administration intrathécale d'autres vinca-alcaloïdes s'est soldée par des décès. Les seringues contenant ce produit doivent être étiquetées « AVERTISSEMENT • UNIQUEMENT POUR USAGE INTRA VEINEUX. FATAL si administré par voie intrathécale. »

Pharmacologie clinique

Le tartrate de vinorelbine est un nouvel alcaloïde extrait de la pervenche qui interfère avec les microtubules. Les alcaloïdes de la pervenche ont une structure similaire constituée de deux unités à cycles multiples, la vindoline et la catharanthine. La vinorelbine est un alcaloïde de la pervenche dans lequel l'unité catharanthine est le siège d'une modification structurale. Cette particularité lui confère des propriétés pharmacologiques uniques pouvant se traduire par des avantages cliniques dans le traitement de tumeurs malignes diverses. L'activité antitumorale de la vinorelbine semble principalement due aux effets inhibiteurs exercés sur la mitose, durant la métaphase, par interaction avec la tubuline. La vinorelbine peut en outre entraver le métabolisme des acides aminés, de l'AMP cyclique et du glutathion, l'activité de l'ATPase dans le transport des ions Ca^{++} calmoduline-dépendants, la respiration cellulaire, ainsi que la biosynthèse des acides nucléiques et des lipides.

Pharmacocinétique

Suivant l'administration par voie intraveineuse, la concentration plasmatique de la vinorelbine décroît selon un mode triphasique. Le déclin initial rapide s'explique par la distribution du médicament dans les compartiments périphériques ainsi que par sa métabolisation. La longue durée de la phase terminale est attribuable à la relative lenteur de sortie de la vinorelbine des compartiments périphériques. La demi-vie de la phase terminale était en moyenne de 27,7 à 43,6 heures, la clairance plasmatique moyenne entre 0,97 et 1,26 L/h/kg, et le volume de distribution à l'état d'équilibre entre 25,4 et 40,1 L/kg.

L'élimination de la vinorelbine radiomarquée a été étudiée chez un nombre restreint de sujets. Environ 18 % de la dose administrée a été récupérée dans l'urine, et 46 % dans les fèces. La récupération incomplète constatée chez l'humain concorde avec les résultats observés chez l'animal. Une étude séparée visant à mesurer l'excrétion urinaire de la vinorelbine a démontré que $10,9 \% \pm 0,7 \%$ d'une dose intraveineuse de 30 mg/m^2 était excrétée dans l'urine sous forme inchangée.

Un métabolite de la vinorelbine, la déacétylvinorelbine, a démontré une activité antitumorale. On a relevé des traces de ce métabolite dans le plasma humain sans toutefois les quantifier. On n'a pas évalué les effets du dysfonctionnement hépatique ou rénal sur le sort de la vinorelbine.

L'administration concomitante de cisplatine et de vinorelbine n'influe pas sur la pharmacocinétique de cette dernière (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Indications et usage clinique

La VINORELBINE INJECTABLE (tartrate de vinorelbine) est indiquée, en monothérapie ou en association, dans le traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) parvenu à un stade avancé.

La VINORELBINE INJECTABLE est également indiquée dans le traitement des sujets atteints de cancer métastatique du sein chez qui la chimiothérapie standard de première intention, pour les maladies à métastases, a échoué. En outre, la VINORELBINE INJECTABLE est indiquée pour le traitement des sujets souffrant de cancer métastatique du sein qui ont rechuté dans les 6 mois après un traitement adjuvant à base d'anthracycline.

Contre-indications

La VINORELBINE INJECTABLE est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue au tartrate de vinorelbine. Comme avec les autres vinca-alcaloïdes, la VINORELBINE INJECTABLE est contre-indiquée chez les patients qui souffrent d'une granulocytopenie grave d'origine médicamenteuse ou une thrombocytopenie sévère.

Mises en garde

La VINOURELBINE INJECTABLE (tartrate de vinorelbine) est un agent cytotoxique réservé à l'usage des médecins expérimentés en chimiothérapie anticancéreuse. Des numérations globulaires doivent être effectuées avant l'administration de chaque dose. Interrompre le traitement ou en réduire la posologie en présence de signes d'hypoplasie médullaire osseuse.

La VINOURELBINE INJECTABLE est pour l'utilisation intraveineuse seulement. En raison de ses propriétés vésicantes modérées, le tartrate de vinorelbine peut entraîner une phlébite ou des lésions par extravasation. Un rinçage insuffisant de la veine après l'administration périphérique peut augmenter le risque de phlébite.

Il est extrêmement important que l'aiguille soit correctement positionnée dans la veine avant que ce produit soit injecté. Si une fuite dans le tissu environnant devait se produire lors de l'administration intraveineuse de la VINOURELBINE INJECTABLE, il pourrait s'ensuivre une grave irritation. L'injection doit être immédiatement interrompue, et la portion restante de la dose doit ensuite être introduite dans une autre veine.

Une faible incidence de décès (1 %) des suites d'une septicémie neutropénique a été signalée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La toxicité médullaire, en particulier la granulocytopenie, est dose-limitante. Une numération sanguine complète avec les écarts doit être effectuée et les résultats examinés avant chaque dose de VINOURELBINE INJECTABLE. On ne doit pas administrer la VINOURELBINE INJECTABLE aux patients dont la numération de granulocytes est < 1000 cellules/mm³. Les patients développant une granulocytopenie grave doivent être étroitement surveillés pour des signes d'infection et/ou de la fièvre (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Grossesse

Il n'existe pas d'études chez les femmes enceintes. La vinorelbine s'est révélée embryotoxique et/ou fœtotoxique chez l'animal (voir **TOXICOLOGIE**). La VINOURELBINE INJECTABLE ne doit pas être utilisée pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait humain. Puisque plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait humain et en raison de son potentiel d'effets indésirables graves chez les nourrissons, il est recommandé d'interrompre l'allaitement chez les femmes qui reçoivent un traitement par la VINOURELBINE INJECTABLE.

Utilisation chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

Précautions

Généralités

Dans tous les cas où l'utilisation de VINORELBINE INJECTABLE est considérée pour la chimiothérapie, le médecin doit évaluer la nécessité et l'utilité du médicament par rapport au risque d'effets indésirables. La plupart des effets indésirables liés au médicament sont réversibles. Si des effets indésirables graves se produisent, la posologie du médicament devrait être réduite ou le traitement abandonné et des mesures correctives appropriées doivent être prises selon le jugement clinique du médecin. La reprise du traitement par la VINORELBINE INJECTABLE doit être effectuée avec prudence et on doit demeurer vigilant quant à la récurrence possible de la toxicité.

La VINORELBINE INJECTABLE doit être utilisée avec une extrême prudence chez les patients dont la réserve médullaire a pu être compromise par une irradiation ou une chimiothérapie, ou dont la fonction médullaire récupère d'une chimiothérapie antérieure.

L'administration de VINORELBINE INJECTABLE à des patients ayant déjà subi une radiothérapie peut entraîner des réactions de rappel de rayonnement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **Interactions médicamenteuses**).

Les patients ayant des antécédents ou une neuropathie préexistante, quelle que soit l'étiologie, doivent être surveillés pour des signes et symptômes indiquant l'apparition ou l'aggravation d'une neuropathie lors du traitement par la VINORELBINE INJECTABLE.

Un essoufflement aigu et un bronchospasme sévère ont été rapportés peu fréquemment après l'administration de tartrate de vinorelbine et d'autres alcaloïdes de la pervenche. Ces événements ont été rencontrés le plus souvent lorsque le vinca-alcaloïde a été utilisé en association avec la mitomycine et peuvent nécessiter un traitement agressif, surtout lorsqu'il ya dysfonctionnement pulmonaire préexistant. Les bronchodilatateurs, les corticoïdes et/ou l'oxygène ont procuré un soulagement symptomatique.

Des précautions doivent être prises pour éviter la contamination de l'œil par la VINORELBINE INJECTABLE. Une exposition accidentelle doit être traitée immédiatement avec un grand volume de solution d'irrigation (eau ou chlorure de sodium).

Personnes âgées

Sur le nombre total de patients dans les études cliniques nord-américaines portant sur le tartrate de vinorelbine par voie intraveineuse, environ un tiers étaient âgés de 65 ans ou plus. Aucune différence globale de l'efficacité ou de l'innocuité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes. D'autres expériences cliniques documentées n'ont pas identifié de différences entre les réponses des patients âgés et des plus jeunes, mais une plus grande sensibilité chez certains individus plus âgés ne peut être exclue.

Utilisation pendant la grossesse

Voir Mises en garde.

Les patients atteints de maladies et conditions particulières

Hématologique

Puisque la toxicité limitant la dose clinique est le résultat de la dépression du sang de la numération des globules blancs, il est impératif que la numération globulaire complète avec différentiels soit obtenue avant chaque dose de VINOELBINE INJECTABLE (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Hématologique**).

Hépatique

Il n'existe aucune preuve que la toxicité du tartrate de vinorelbine est améliorée chez les patients ayant des enzymes hépatiques élevées; aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints de cholestase sévère en début d'étude. Toutefois, des preuves pharmacologiques suggèrent que le foie joue un rôle important dans le métabolisme du tartrate de vinorelbine. Bien qu'il n'existe pas de données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la prudence devrait être exercée en administrant de la VINOELBINE INJECTABLE à des patients présentant une lésion ou une insuffisance hépatique grave.

Interactions médicamenteuses

Des réactions pulmonaires aiguës ont été rapportées avec le tartrate de vinorelbine et d'autres vinca-alcaloïdes utilisés en conjonction avec la mitomycine (voir **PRÉCAUTIONS, Généralités**). La VINOELBINE INJECTABLE doit être administrée avec prudence en association avec la mitomycine. Bien que la pharmacocinétique de la vinorelbine ne soit pas influencée par l'administration concomitante de cisplatine, l'incidence des effets toxiques, en particulier la granulocytopenie, les acouphènes et la perte d'audition des hautes fréquences est plus élevée avec la combinaison de tartrate de vinorelbine et de cisplatine qu'avec un seul agent tartrate de vinorelbine.

Les patients qui reçoivent la VINOELBINE INJECTABLE et le paclitaxel, soit concomitamment ou

successivement, doivent être surveillés pour des signes et des symptômes de neuropathie.

L'administration de VINOURELBINE INJECTABLE à des patients subissant une radiothérapie concomitante ou ayant déjà subi une radiothérapie peut entraîner des effets radiosensibilisants.

Renseignements pour les patients

Les patients doivent être informés que VINOURELBINE INJECTABLE est un vésicant qui peut produire une phlébite ou une lésion par extravasation, et que les principales toxicités aiguës de la VINOURELBINE INJECTABLE sont liées à la toxicité médullaire, plus spécifiquement à la granulocytopenie avec une susceptibilité accrue à l'infection, et la neuropathie. Ils devraient également être invités à signaler la fièvre ou des frissons immédiatement. La VINOURELBINE INJECTABLE ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf si le médecin estime que le bénéfice potentiel justifie le risque de préjudice potentiel pour le fœtus.

Effets indésirables

Déclaration des effets secondaires soupçonnés

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à :

www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Les données relatives aux effets indésirables, présentées dans les tableaux qui suivent, ont été recueillies auprès de 365 patients (143 sujets atteints de cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) et 222 patientes atteintes de cancer du sein à un stade avancé), pour qui on disposait d'une base de données complète en matière d'innocuité. Ces personnes ont été traitées par la vinorelbine, en monothérapie, lors de trois essais nord-américains (un essai sur le CPNPC et deux sur le cancer du sein avancé). Les sujets traités pour le cancer du sein pouvaient avoir reçu une chimiothérapie d'appoint dans les deux essais et, dans l'un d'eux, jusqu'à deux traitements antérieurs pour maladie à un stade avancé. La posologie était de 30 mg/m² par semaine de vinorelbine par voie intraveineuse.

TABLEAU 1 :
Effets hématologiques indésirables et élévations du chimisme sanguin chez
365 patients recevant la vinorelbine en monothérapie, effets pouvant être attribués au
médicament à l'étude^{a,b}

Hématologie		CSA (%)		CPNPC (%)		
Granulocytopénie	< 2 000 cellules/mm ³	96		80		
	< 500 cellules/mm ³	41		28		
Leucopénie	< 4 000 cellules/mm ³	99		81		
	< 1 000 cellules/mm ³	16		12		
Thrombocytopénie	< 100 000 cellules/mm ³	6		4		
	< 50 000 cellules/mm ³	< 1		1		
Anémie	< 11 g/dL Hgb	87		77		
	< 8 g/dL Hgb	14		1		
Hospitalisations dues aux complications granulocytopéniques		9		8		
Élévations du chimisme sanguin	% d'incidence Tous les stades		% d'incidence Stade 3		% d'incidence Stade 4	
	CSA	CPNPC	CSA	CPNPC	CSA	CPNPC
Bilirubine totale						
CPNPC : n = 137	14	9	4	3	3	2
CSA : n = 214						
AST						
CPNPC : n = 133	74	54	7	2	< 1	1
CSA : n = 213						

CSA = cancer du sein avancé; CPNPC = cancer pulmonaire non à petites cellules

^a Stade basé sur les critères modifiés de l'Institut national du cancer.

^b Les patients atteints de CPNPC n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieure. La majorité des sujets atteints de cancer du sein avancé avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

TABLEAU 2 :

Résumé des effets indésirables se produisant chez $\geq 5\%$ des 365 patients recevant la vinorelbine en monothérapie, effets pouvant être attribués au médicament à l'étude^{a,b}

Réactions indésirables	% d'incidence Tous les stades		% d'incidence Stade 3		% d'incidence Stade 4	
	CSA n = 222	CPNPC n = 143	CSA n = 222	CPNPC n = 143	CSA n = 222	CPNPC n = 143
Généraux						
Réaction au point d'injection	21	38	1	5	0	0
Asthénie	41	25	8	5	0	0
Douleur	16	15	3	2	0	0
Douleur au point d'injection	18	13	3	1	0	0
Fièvre	19	10	1	0	0	1
Douleur abdominale	12	6	1	1	0	0
Douleur thoracique	8	5	1	2	0	0
Phlébite	5	10	0	1	0	0
Appareil digestif						
Nausées	50	33	3	1	0	0
Constipation	38	28	3	2	0	0
Anorexie	19	16	< 1	2	0	0
Stomatite	16	15	0	0	0	0
Vomissements	23	14	2	1	0	0
Diarrhée	20	13	< 1	1	0	0
Appareil locomoteur						
Myasthénie	9	5	2	1	< 1	0
Système nerveux						
Paresthésie	20	11	0	1	0	0
Hypoesthésie	11	10	< 1	0	< 1	0
Appareil respiratoire						
Dyspnée	9	3	1	2	1	0
Peau et annexes						
Alopécie	12	12	0	1	0	0
Éruptions	5	5	0	0	0	0

CSA = cancer du sein avancé; CPNPC = cancer pulmonaire non à petites cellules

^a Stade basé sur les critères modifiés de l'Institut national du cancer.

^b Les patients atteints de CPNPC n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieure. La majorité des sujets atteints de cancer du sein avancé avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

Hématologiques

La granulocytopénie est le principal effet toxique de la vinorelbine ayant exigé une modification de la posologie; cet effet était généralement réversible et ne s'aggravait pas avec le temps. Le nombre de granulocytes atteignait son plus bas niveau entre 7 à 10 jours après l'administration du médicament et il revenait généralement à la normale dans les 7 à 14 jours suivants. Huit pour cent des sujets atteints de CPNPC et 9 % des sujets atteints de CSA ont dû être hospitalisés en raison d'une fièvre et/ou d'une septicémie attribuable à la granulocytopénie. Le taux de mortalité par septicémie était d'environ 1 %.

Une anémie de stade 3 ou 4 s'est manifestée chez 1 % des cas de cancer pulmonaire et dans 14 % des cas de cancer du sein. Des produits sanguins ont été administrés à 18 % des patients qui ont reçu de la vinorelbine. L'incidence de thrombocytopénie de stade 3 et de stade 4 était inférieure à 1 %.

Neurologiques

L'effet neurotoxique le plus souvent signalé (incidence de 10 à 20 %, voir Tableau 2), consistait en une neuropathie périphérique d'intensité légère ou modérée s'étant traduite par une paresthésie ou une hypoesthésie. Une perte du réflexe tendineux a été observée chez moins de 5 % des patients. La neuropathie périphérique grave était rare.

Dermatologiques

Une alopecie, habituellement bénigne, a été signalée chez seulement 12 % des patients.

Le tartrate de vinorelbine possède des propriétés vésicantes modérées. Des réactions au point d'injection, notamment de l'érythème, de la douleur et une décoloration veineuse, ont été observées chez environ un tiers des patients; 2 % des sujets ont manifesté des réactions graves. On a signalé des cas de phlébite chimique dans la partie de la veine située en amont du point d'injection.

Gastro-intestinaux

Des nausées d'intensité légère ou modérée se sont manifestées chez 32 % des cas de CPNPC et dans 47 % des cas de cancer du sein traités par le tartrate de vinorelbine. Les nausées graves étaient peu courantes (1 % et 3 % dans les cas de CPNPC et de cancer du sein respectivement). On n'a pas eu recours à l'administration systématique d'antiémétiques à titre préventif chez les personnes ayant reçu le tartrate de vinorelbine en monothérapie. Par ailleurs, environ 28 % des sujets atteints de CPNPC et 38 % des sujets atteints de cancer du sein ont souffert de constipation, l'iléus paralytique ayant été observé chez moins de 2 % des patients. Des réactions de légères à modérées, telles que vomissements, diarrhée, anorexie et stomatite, se sont manifestées chez moins de 20 % des patients.

Hépatiques

On a signalé une élévation passagère asymptomatique du taux des enzymes hépatiques.

Cardio-vasculaires

La douleur thoracique a été signalée dans 5 % des NSCLC et 8 % des patients atteints de cancer du sein. La plupart des rapports de douleurs à la poitrine ont été chez des patients qui avaient soit des antécédents de maladie cardio-vasculaire ou une tumeur dans la poitrine. Il ya eu de rares cas d'infarctus du myocarde; toutefois, ceux-ci n'ont pas été démontrés comme définitivement imputables au tartrate de vinorelbine.

Effets pulmonaires

Des difficultés respiratoires ont été éprouvées par 3 % des sujets atteints de CPNPC et par 9 % des sujets atteints de cancer du sein; l'incidence de difficultés respiratoires graves était de 2 % dans les deux groupes. Des modifications de l'interstitium pulmonaire ont été relevées chez quelques patients.

Autres effets

Environ 25 % des sujets ont éprouvé une asthénie dans le groupe CPNPC et 41 % dans le groupe cancer du sein. Cette asthénie était habituellement d'intensité légère ou moyenne, mais tendait à s'accroître avec la durée du traitement.

Parmi les autres effets toxiques signalés par ≤ 5 % des sujets, on compte la douleur de la mâchoire, la myalgie, l'arthralgie, les céphalées, la dysphagie et l'éruption cutanée. L'incidence de cystite hémorragique et de syndrome d'antidiurèse inappropriée était < 1 % dans les deux cas. Le traitement de ces réactions est surtout symptomatique. Celui de la cystite hémorragique consiste à administrer des liquides i.v. pour diurèse forcée et/ou irrigation de la vessie. Pour le traitement du syndrome d'antidiurèse inappropriée, se reporter aux principaux ouvrages de médecine.

Effets observés en pratique clinique

Lors d'une étude randomisée auprès de sujets atteints de CPNPC, 206 sujets ont reçu le tartrate de vinorelbine en association avec du cisplatine et le même nombre a reçu le tartrate de vinorelbine en monothérapie. L'incidence des nausées et des vomissements graves a été de 30 % dans le groupe tartrate de vinorelbine-cisplatine; par comparaison, elle était < 2 % chez les sujets traités par le tartrate de vinorelbine seulement. Le cisplatine n'a pas semblé accroître l'incidence des effets neurotoxiques observés chez les sujets traités par le tartrate de vinorelbine en monothérapie. Toutefois, l'incidence d'aplasie médullaire osseuse, plus précisément de granulocytopenie de stade 3 ou 4, a été plus élevée avec l'association tartrate de vinorelbine-cisplatine (79 %) qu'avec le tartrate de vinorelbine en monothérapie (53 %). Les cas de fièvre et d'infection peuvent être accrus avec l'association.

Outre les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques, les effets suivants ont été observés durant l'utilisation du tartrate de vinorelbine depuis la commercialisation du produit.

Comme ils sont signalés volontairement par une population de taille inconnue, l'estimation de la fréquence ne peut être effectuée. Ces effets indésirables ont été choisis pour communication en raison de leur gravité, de la fréquence des rapports ou de la relation possible de cause à effet avec le tartrate de vinorelbine, ou d'une combinaison de ces facteurs.

Organisme en général : Des réactions allergiques systémiques, comme l'anaphylaxie, le prurit, l'urticaire et l'œdème de Quincke, des bouffées de chaleur et des événements de rappel de rayonnement tels que la dermatite et l'œsophagite (voir PRÉCAUTIONS) ont été signalés.

Hématologiques : Des événements thromboemboliques, comprenant l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde ont été signalés, surtout chez des patients gravement malades ou débilisés dont on connaît la prédisposition à ces événements.

Neurologiques : Des neurotoxicités périphériques comme la faiblesse musculaire et les troubles de la démarche, entre autres, ont été observées chez des patients avec ou sans symptômes préalables. Des déficits aux niveaux vestibulaire et auditif ont été observés avec le tartrate de vinorelbine, habituellement lorsque ce produit était administré en combinaison avec du cisplatine. Il peut y avoir une possibilité accrue de neurotoxicité chez les patients ayant une neuropathie préexistante quelle qu'en soit l'étiologie, et qui reçoivent le tartrate de vinorelbine. Les patients recevant le tartrate de vinorelbine et le paclitaxel, de façon concomitante ou séquentielle, doivent être surveillés pour déceler tout signe et symptôme de neuropathie (voir PRÉCAUTIONS).

Peau : Des réactions au point d'injection, y compris des éruptions cutanées et de l'urticaire localisés, la formation de vésicules et les escarres de la peau ont été observées en pratique clinique. Certaines de ces réactions peuvent être tardives.

Gastro-intestinaux : La dysphagie et la mucosite ont été signalées.

Cardio-vasculaires : L'hypertension, l'hypotension, la vasodilatation, la tachycardie et l'œdème pulmonaire ont été signalés.

Effets pulmonaires : La pneumonie a été signalée.

La vinorelbine peut produire des réactions pulmonaires aiguës et subaiguës. La réaction aiguë ressemble généralement à une réaction allergique et peut répondre aux bronchodilatateurs. Les réactions pulmonaires subaiguës se produisent peu de temps après l'administration du médicament et peuvent être caractérisées par la toux, la dyspnée, l'hypoxémie et l'infiltration interstitielle. Les réactions pulmonaires subaiguës peuvent réagir à la corticothérapie.

Musculosquelettiques : Des céphalées ont été signalées, avec et sans autres douleurs musculosquelettiques.

Autres: De la douleur dans les tissus contenant la tumeur, des maux de dos et des douleurs abdominales ont été rapportés. Des anomalies électrolytiques, y compris une hyponatrémie compatible avec le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH, ont été rapportées chez des patients gravement malades et affaiblis.

Traitement d'association : Les patients ayant reçu précédemment du paclitaxel et qui ont manifesté une neuropathie doivent être surveillés de très près pour déceler l'apparition possible d'une nouvelle neuropathie ou l'aggravation de l'ancienne. Les patients qui ont éprouvé une neuropathie avec des régimes thérapeutiques précédents doivent être surveillés pour déceler l'apparition éventuelle des symptômes de neuropathie lorsqu'ils reçoivent de la VINORELBINE INJECTABLE. La VINORELBINE INJECTABLE peut entraîner des effets de radiosensibilisation avec une radiothérapie antérieure ou concomitante (voir PRÉCAUTIONS).

Symptômes et traitement du surdosage

<p>Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.</p>

Les principales complications susceptibles d'être provoquées par le surdosage sont l'aplasie médullaire osseuse et les effets neurotoxiques périphériques.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage par le tartrate de vinorelbine. Des surdosages impliquant des quantités jusqu'à dix fois la dose recommandée (30 mg/m^2) ont été signalés. Les effets toxiques qui ont été décrits étaient semblables à ceux qui sont présentés dans la section effets indésirables, y compris l'iléus paralytique, la stomatite et l'œsophagite. L'aplasie de la moelle osseuse, la septicémie et la parésie ont également été signalées. Des décès sont survenus par suite d'un surdosage par le tartrate de vinorelbine. En cas de surdosage, il incombe au médecin de décider s'il faut recourir aux mesures de soutien générales ainsi qu'à des transfusions sanguines, à l'administration de facteurs de croissance et à une antibiothérapie.

Posologie et administration

Cette préparation est réservée uniquement à l'administration intraveineuse. Elle doit être administrée par des personnes expérimentées dans le traitement du cancer et l'administration de médicaments chimiothérapeutiques.

Dosage

La posologie initiale usuelle de la VINOURELBINE INJECTABLE (tartrate de vinorelbine) est de 30 mg/m² une fois par semaine. Il est recommandé d'administrer le médicament par injection intraveineuse sur une période de 6 à 10 minutes. Dans les essais contrôlés, le tartrate de vinorelbine a été administré seul à toutes les semaines, jusqu'à l'apparition d'une progression ou d'effets toxiques limitant la dose.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale. Si des effets neurotoxiques modérés ou graves surviennent, interrompre l'administration de la VINOURELBINE INJECTABLE. En présence d'effets hématotoxiques et d'insuffisance hépatique, ajuster la posologie en conséquence.

Modifications posologiques à cause d'effets hématotoxiques : Avant l'administration de VINOURELBINE INJECTABLE, il faut s'assurer que le nombre de granulocytes est $\geq 1\ 000$ cellules/mm³. Dans l'étude nord-américaine dont il a été question précédemment, et dans laquelle des effets hématologiques indésirables ont été observés, les ajustements posologiques ci-après ont été apportés dans les cas de manifestations indésirables hématologiques; ces ajustements devraient servir de référence chez les patients traités par la VINOURELBINE INJECTABLE.

TABLEAU 3

Ajustements posologiques en fonction du nombre de granulocytes

Nombre de granulocytes (cellules/mm ³) aux jours de traitement	Dose de VINOURELBINE INJECTABLE (mg/m ²)
$\geq 1\ 500$	30
1 000 à 1 499	15
< 1 000	Ne pas administrer le médicament. Répéter la numération granulocytaire dans 1 semaine. Si le nombre de granulocytes demeure < 1 000 cellules/mm ³ pendant > 3 semaines, interrompre l'administration de la VINOURELBINE INJECTABLE.
<p>Remarque : Pour les patients qui, durant le traitement par la VINOURELBINE INJECTABLE, ont ressenti de la fièvre ou fait une septicémie par suite de granulocytopenie ou encore dont l'état a nécessité jusqu'à 3 semaines de retard dans l'administration des doses par suite de granulocytopenie, la dose de VINOURELBINE INJECTABLE doit être : 22,5 mg/m² pour les granulocytes $\geq 1\ 500$ cellules/mm³ 11,25 mg/m² pour un nombre de granulocytes allant de 1 000 à 1 499 cellules/mm³</p>	

La VINOURELBINE INJECTABLE doit être administrée avec prudence chez les insuffisants hépatiques. Si une hyperbilirubinémie survient durant le traitement par la VINOURELBINE INJECTABLE, ajuster la dose en fonction de la bilirubinémie totale.

Précautions d'administration

LA VINOURELBINE INJECTABLE doit être administrée par voie intraveineuse. Il est extrêmement important de s'assurer que l'aiguille ou le cathéter intraveineux sont mis en place correctement avant de commencer l'injection de VINOURELBINE INJECTABLE. L'infiltration du médicament dans les tissus avoisinants durant l'administration peut entraîner une irritation importante, une nécrose tissulaire locale et/ou une thrombophlébite. En cas d'extravasation, interrompre immédiatement l'injection et, s'il y a lieu,

administrer le reste de la dose dans une autre veine. Des données portant sur d'autres alcaloïdes de la pervenche ont montré que l'application de chaleur d'intensité moyenne au lieu d'épanchement - compresses chaudes appliquées pendant 15 à 20 minutes à raison d'au moins quatre fois par jour durant les 24 à 48 heures suivantes - combinée au repos et à la surélévation de la partie touchée durant 48 à 72 heures, contribuent à disperser le médicament et à soulager le malaise.

Comme avec d'autres composés toxiques, il faut être prudent dans la manipulation et la préparation de la solution de VINORELBINE INJECTABLE. Des réactions cutanées peuvent survenir à la suite d'une exposition accidentelle. L'utilisation de gants est recommandée. Si la solution de VINORELBINE INJECTABLE entre en contact avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la peau ou les muqueuses à l'eau et au savon. Une grave irritation de l'œil a été rapportée à la suite d'une contamination accidentelle de l'œil avec un autre alcaloïde de la pervenche. Si cela se produit avec la VINORELBINE INJECTABLE, l'œil doit immédiatement être rincé abondamment avec de l'eau.

Préparation en vue de l'administration : La VINORELBINE INJECTABLE doit être diluée dans une seringue ou dans un sac à injection i.v. avec l'une des solutions recommandées. Après sa dilution, la VINORELBINE INJECTABLE doit être injectée sur une période de 6 à 10 minutes par l'orifice latéral d'un système intraveineux à écoulement libre. Après l'injection, rincer la veine avec au moins 75 à 125 mL de l'une des solutions recommandées. Pour connaître les diluants que l'on peut utiliser, voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Solutions reconstituées.**

Seringue : La dose calculée de VINORELBINE INJECTABLE doit être diluée à une concentration variant entre 1,5 et 3,0 mg/mL.

Sac à injection i.v. : La dose calculée de VINORELBINE INJECTABLE doit être diluée à une concentration variant entre 0,5 et 2,0 mg/mL.

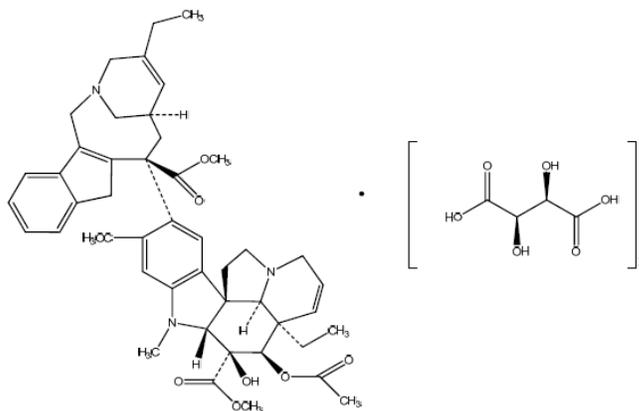
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre : Tartrate de vinorelbine

Nom chimique : 3',4'-didéhydro-4'-déoxy-C'-norvincaleukoblastine-di-L-tartrate

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{45}H_{54}N_4O_8 \cdot 2C_4H_6O_6$

Masse moléculaire : 1079,12 g/mol

Description : Le tartrate de vinorelbine est une poudre amorphe, blanche à jaunâtre ou légèrement brunâtre, dont le point de fusion avec décomposition est de 210°C. Très soluble dans l'eau, il est soluble dans l'éthanol et le méthanol et pratiquement insoluble dans l'hexane.

Composition

La VINORELBINE INJECTABLE est une solution aqueuse de tartrate de vinorelbine, équivalente à 10 mg de vinorelbine base par millilitre de solution. La solution ne contient aucun agent de conservation ni aucun autre additif. La VINORELBINE INJECTABLE est une solution limpide incolore à jaune pâle dans de l'eau pour injection.

Stabilité et recommandations de conservation

Conserver les fioles de VINORELBINE INJECTABLE entre 2 et 8°C dans leur emballage d'origine. Protéger de la lumière. Ce produit ne doit pas être congelé.

La VINORELBINE INJECTABLE se présente sous la forme d'une solution transparente, incolore ou jaune pâle, mais avec le temps, elle peut prendre une coloration un peu plus foncée, légèrement ambrée. Ce changement de couleur ne doit pas en empêcher l'administration. Quand la solution et le contenant le permettent, les médicaments d'usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle qui permettra de déceler la présence de particules ou une coloration anormale avant que le produit ne soit administré. Ne pas administrer la VINORELBINE INJECTABLE si on y observe des particules.

Solutions reconstituées

Seringue : La VINORELBINE INJECTABLE, diluée à une concentration de 1,5 à 3,0 mg/mL peut être administrée au maximum 24 heures après sa préparation si elle est conservée dans une seringue de polypropylène à une température de 5 à 30°C. On peut employer l'une des solutions injectables suivantes comme diluant :

- Dextrose injectable à 5 %, USP
- Chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP

Sac à injection i.v. : La VINORELBINE INJECTABLE, diluée à une concentration de 0,5 à 2,0 mg/mL peut être administrée au maximum 24 heures après sa préparation si elle est conservée dans un sac de polychlorure de vinyle à une température de 5 à 30°C. On peut employer l'une des solutions injectables suivantes comme diluant :

- Dextrose injectable à 5 %, USP
- Chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP
- Chlorure de sodium injectable à 0,45 %, USP
- Dextrose injectable à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 %, USP
- Soluté de Ringer pour injection, USP
- Soluté lactate de Ringer pour injection, USP

Comme avec tous les médicaments pour usage parentéral, les mélanges intraveineux devraient être inspectés visuellement pour en vérifier la clarté, ou déceler toute particule, décoloration ou fuite avant l'administration, chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Toute portion inutilisée doit être jetée.

Instructions particulières

Étant donné que le tartrate de vinorelbine est un agent cytostatique, il faut respecter les modalités s'appliquant à la manipulation et à l'emploi de ce type de médicament.

Formes posologiques

La VINORELBINE INJECTABLE est présentée en fioles de verre transparent et incolore sous la forme d'une solution de 10 mg/mL de vinorelbine base en fioles à dose unique de 1 mL et de 5 mL.

Pharmacologie

Pharmacodynamique

Activité antitumorale : *In vitro* : Le tartrate de vinorelbine s'est révélé être un puissant inhibiteur de la croissance cellulaire tumorale en plus d'être pourvu d'un large spectre d'activité, comparable à ceux de la vincristine (VCR) et de la vinblastine (VLB). La vinorelbine s'est avérée apte à participer à la multirésistance aux médicaments et à d'autres formes de résistance. Lors d'études du médicament utilisé dans le contexte de schémas associatifs de traitement, un effet additif a été noté lorsque des cellules étaient exposées de façon séquentielle à la vinorelbine puis au cisplatine, alors qu'une synergie s'observait lors de l'administration concomitante de vinorelbine et paclitaxel.

In vivo : Le tartrate de vinorelbine a exercé une activité antitumorale dans des modèles de xénogreffes tumorales murines et humaines qui s'étaient au préalable révélées sensibles à la VLB ou à la VCR. La vinorelbine a montré son activité tant par voie intrapéritonéale (i.p.), qu'orale (*p.o.*) et intraveineuse (i.v.) dans le cadre de plusieurs schémas d'administration, en présence d'implants i.p., i.v. et sous-cutanés (s.-c.) de diverses tumeurs murines. Administrée par voie i.v., la vinorelbine s'est révélée efficace également contre les implants s.c. de xénogreffes de tumeurs humaines du poumon, du sein et de l'estomac chez les souris nude. Le schéma vinorelbine plus étoposide ou cisplatine a donné lieu à un avantage significatif pour ce qui est de l'espérance de vie, par rapport aux agents administrés en monothérapie à des doses comparables.

Activité antitubuline : *In vitro* : Dans des embryons de souris mis en culture, le tartrate de vinorelbine s'est révélé actif contre toutes les classes de microtubules mitotiques (cible antitumorale), alors que son efficacité a été moindre dans le cas de microtubules axonaux (cible neurotoxique). Aux concentrations pharmacologiques, dans des systèmes acellulaires, la vinorelbine a été beaucoup moins efficace que la VLB ou la VCR pour ce qui est d'induire la spiralisation des microtubules (paramètre potentiel de toxicité). La vinorelbine, la VLB et la VCR ont été d'une égale puissance pour ce qui est de l'inhibition de l'assemblage, peu importe le type de protéines, associées aux isotubulines ou aux microtubules (ou MAPS pour *microtubule associated proteins*).

Arrêt du cycle cellulaire : Aux concentrations physiologiques, le tartrate de vinorelbine s'est révélé similaire à d'autres alcaloïdes de la pervenche dans son effet sur la cinétique du cycle des cellules tumorales produisant un arrêt de la mitose (blocage de la phase M sans altération de la phase G2) et une polyploïdie. Les cellules polyploïdes sont habituellement non viables et cela joue probablement un rôle dans le mécanisme d'activité antitumorale.

Effet neuropharmacologique chez les souris et les rats :

Sur le plan neuropharmacologique, le tartrate de vinorelbine a présenté le même profil d'hypothermie et de neurotoxicité aiguë attendu des alcaloïdes de la pervenche. Les souris traitées par voie intraveineuse avec la vinorelbine n'ont présenté qu'une légère hypothermie, ce qui, bien que statistiquement significatif, est demeuré à l'intérieur des limites pharmacologiques normales. Aucun signe caractéristique typique de l'hypothermie (p. ex., ptose, piloérection ou tremblements) n'a été noté chez les animaux traités au moyen du tartrate de vinorelbine. La vinorelbine a entraîné des effets neurotoxiques chez les rats après administration aiguë par voie i.v., semblables à ceux qu'on observe avec la VCR. Par contre, contrairement à la VCR, la vinorelbine n'a pas entraîné de paralysie des membres. Et, bien que des décès soient survenus après l'administration de la vinorelbine et de la VCR par voie i.v., une dose dix fois plus grande de vinorelbine que de VCR a été nécessaire pour produire le même effet.

Effet cardio-vasculaire/respiratoire chez les chiens : Des études sur les effets cardiovasculaires et respiratoires du tartrate de vinorelbine i.v. chez des chiens anesthésiés ont révélé que ce dernier (et deux autres alcaloïdes de la pervenche étudiés) n'exerçait aucun effet sur l'hémodynamie, la fonction respiratoire ou l'incidence des arythmies cardiaques.

Effets gastro-intestinaux chez les souris et les rats : Les effets gastro-intestinaux (g.-i.) potentiels du tartrate de vinorelbine ont été étudiés au moyen de modèles de transit et de tolérance g.-i. et de sécrétion gastrique. Chez les souris, le traitement i.v. par la vinorelbine n'a exercé aucun effet sur le temps de transit g.-i. lors d'un test au charbon standard. Chez les souris et les rats, la vinorelbine i.v. a donné lieu à une excellente tolérabilité g.-i., sans signe d'ulcère ni d'hémorragie au niveau de l'œsophage, de l'estomac ou de l'intestin. La vinorelbine s'est révélée capable d'inhiber la sécrétion gastrique après son administration i.v. chez des rats. Cet effet, par contre, est survenu avec une dose correspondant à la moitié de la DL_{50} .

Effets sur l'appareil urinaire des rats : Des études sur le tartrate de vinorelbine et la fonction rénale indiquent un effet diurétique modéré chez les rats après l'administration i.v. De plus, une augmentation prononcée de l'élimination des électrolytes est survenue et, malgré des signes de sang hémolysé dans l'urine après de fortes doses i.v. de vinorelbine, l'examen des reins et de la vessie n'a révélé aucune anomalie histologique.

Effets hémobiotiques chez les rats : Des études hémobiotiques menées sur le tartrate de vinorelbine ont démontré une propriété anti-agrégation plaquettaire *in vitro* mais seulement à la concentration très élevée de 1,0 mM, qui représente 1 000 fois la concentration plasmatique thérapeutique.

Pharmacocinétique

Des études *in vitro* ont montré que la vinorelbine est rapidement et fortement distribuée dans les cellules. Les études sur la fixation de la vinorelbine aux éléments du sang humain ont révélé un fort taux de fixation

aux plaquettes et aux lymphocytes. La fraction libre est $\sim 0,11$ dans un pool de plasma humain avec une concentration variant de 234 à 1 169 ng/mL. La fixation aux éléments du plasma chez les patients cancéreux a varié de 79,6 à 91,2 %. La fixation de la vinorelbine n'a pas été altérée en présence de cisplatine, de 5-fluorouracile ou de doxorubicine.

Absorption et élimination : Chez toutes les espèces animales étudiées (souris, rat, chien, singe), la concentration plasmatique du tartrate de vinorelbine a diminué de façon multi-exponentielle, avec dégradation initiale rapide suivie d'une phase terminale plus lente. Les demi-vies après administration intraveineuse ont été de 7,3 heures chez la souris et de 9,5 heures chez le rat. Les demi-vies ont été considérablement plus longues chez le chien (allant de 13 à 42 heures après diverses doses orales) et chez le singe (de 16,6 à 35,5 heures après diverses doses orales et intraveineuses). L'élimination plasmatique estimée après administration intraveineuse chez le rat et le singe a été respectivement de 2 L/h/kg et de 0,54 L/h/kg. La vinorelbine s'est révélée rapidement absorbée après administration orale chez toutes les espèces étudiées, avec des T_{max} atteints une à deux heures après administration. La biodisponibilité de la radioactivité chez la souris a été de 25 % après administration d'une dose radiomarquée, alors que l'absorption de la radioactivité a pour ainsi dire été complète après administration orale chez le singe. La biodisponibilité absolue chez le rat, déterminée par immunodosage, a été évaluée à 16 %.

Distribution tissulaire : Lors d'études sur la distribution tissulaire du tartrate de vinorelbine radiomarqué, la radioactivité s'est révélée largement distribuée chez les animaux étudiés (souris, rat et singe), les quantités les plus fortes de radioactivité s'étant en général retrouvées dans les organes chargés de l'élimination, comme le foie et les reins. Des quantités minimales de radioactivité ont été décelées dans les tissus cardiaques et cérébraux.

Élimination et métabolisme : Le tartrate de vinorelbine a été principalement éliminé dans les selles chez toutes les espèces étudiées (souris, rat et singe). En général, de 50 à 80 % d'une dose administrée était récupérée, peu importe la voie d'administration. Un faible pourcentage de la dose était excrété dans l'urine (de 1 à 19 %, en général < 10 %) et la majeure partie de la quantité excrétée était récupérée sous forme de médicament inchangé. Les preuves d'un métabolisme substantiel existent et l'excrétion par le biais de la bile semble être une voie importante pour les métabolites et la molécule mère. Trois métabolites ont été isolés à partir de préparations de foie de rats perfusées, mais non en quantité suffisante pour permettre leur identification. L'isolation et l'identification *in vivo* des métabolites ont été retardées par les faibles quantités de métabolites présents chez les animaux à qui des doses non toxiques avaient été administrées et en raison du degré inadéquat de sensibilité de la méthodologie analytique.

Essais cliniques

Cancer du poumon non à petites cellules avancé (CPNPC)

Les données tirées de deux études cliniques contrôlées (612 + 211 patients), de même que les données additionnelles provenant de plus de 100 autres patients inscrits à deux essais cliniques non contrôlés, appuient le recours au tartrate de vinorelbine chez les patients souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). Un essai randomisé à trois volets sur 612 patients atteints de CPNPC de stade III ou IV comparait le traitement par le tartrate vinorelbine en monothérapie (à raison de 30 mg/m²/semaine), par le tartrate de vinorelbine (30 mg/m²/semaine) plus le cisplatine (120 mg/m² aux jours 1 et 29, puis toutes les six semaines), et par la vindésine (3 mg/m²/semaine pendant 7 semaines, puis toutes les deux semaines) plus le cisplatine (120 mg/m² aux jours 1 et 29, puis toutes les 6 semaines). Le tartrate de vinorelbine en monothérapie s'est révélée bien tolérée et a donné lieu à une survie médiane de 31 semaines et à un taux de réponse de 14 %. L'association de tartrate de vinorelbine plus cisplatine a engendré une survie médiane de 40 semaines et un taux de réponse de 28 %. Les résultats obtenus avec le tartrate de vinorelbine en monothérapie ont été comparables à ceux de la vindésine plus cisplatine (survie médiane de 32 semaines et taux de réponse de 19 %), mais on a observé significativement moins de nausées, de vomissements et de neurotoxicité chez les patients traités par le tartrate de vinorelbine en monothérapie. Dans le sous-groupe des patients atteints de la maladie au stade IV, le tartrate de vinorelbine plus le cisplatine a donné lieu à une survie plus longue que le schéma vindésine plus cisplatine (36 semaines vs 27 semaines).

Les résultats obtenus avec le tartrate de vinorelbine en monothérapie, observés lors de l'essai susmentionné, ont été confirmés par une seconde étude randomisée à deux volets (211 patients) qui comparait le traitement par le tartrate de vinorelbine en monothérapie (30 mg/m² par semaine) à un agent témoin, le 5-fluorouracil (5FU) (425 mg/m² en bolus i.v.) plus leucovorine (LV) (20 mg/m² en bolus i.v.), administré pendant cinq jours consécutifs, toutes les quatre semaines. Comparativement au 5FU/LV, le tartrate de vinorelbine a amélioré la survie. La survie médiane des patients traités par le tartrate de vinorelbine a été de 30 semaines, contre 22 semaines chez ceux sous 5FU/LV. La survie médiane de patients similaires à qui on avait administré les meilleurs soins d'appoint variait selon les rapports de 9 à 21 semaines. Les taux de survie à un an étaient de 24 % (É.T. ± 4 %) dans le cas du tartrate de vinorelbine et de 16 % (É.T. ± 5 %) dans le cas du 5FU/LV, selon les estimations de limite des produits de Kaplan-Meier. Les taux de réponse engendrés par le tartrate de vinorelbine et le 5FU/LV ont été respectivement de 14 et de 5 %.

Lors d'une étude non contrôlée auprès de 78 patients atteints de CPNPC non opérables traités par le tartrate de vinorelbine en monothérapie (30 mg/m²/semaine), la survie médiane a été de 33 semaines. Le taux de réponse a été de 33 %. Une étude de phase I/II visant à évaluer la gamme posologique du tartrate de vinorelbine (20, 25 ou 30 mg/m²/semaine) plus cisplatine (120 mg/m² aux jours 1 et 29, puis toutes les 6 semaines) chez 32 patients atteints de CPNPC a révélé une survie médiane de 44 semaines. On n'a noté aucune réponse avec la dose la plus faible, le taux de réponse ayant été de 33 % chez les 21 patients qui ont reçu les deux doses les plus fortes.

Cancer du sein avancé

Les données tirées d'une étude randomisée, contrôlée (179 patientes) et de trois études non contrôlées (302 patientes) appuient les données d'efficacité relatives au tartrate de vinorelbine chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé. L'essai randomisé contrôlé comparait le tartrate de vinorelbine (30 mg/m²/semaine) au melphalan intraveineux (25 mg/m²/toutes les 4 semaines) chez des patientes dont l'état s'était détérioré lors d'une ou deux chimiothérapies antérieures administrées pour une maladie avancée, l'un des deux schémas renfermant de l'anthracycline. Les patientes qui rechutaient pendant ou dans les six mois suivant une chimiothérapie adjuvante renfermant de l'anthracycline ont aussi été admissibles. Le melphalan a été choisi comme élément de comparaison de phase II en raison de l'absence de traitement standard généralement accepté chez cette population de patientes. Le traitement par le tartrate de vinorelbine a donné lieu à un allongement significatif du temps de progression de la maladie, du délai avant l'échec thérapeutique et de la survie comparativement au melphalan. L'intervalle médian précédant la progression de la maladie a été de 12 semaines dans le cas des patientes sous le tartrate de vinorelbine, contre 8 semaines dans le groupe sous melphalan ($p < 0,001$). Le délai médian avant la survenue de l'échec thérapeutique a été de 11 et de 8 semaines, respectivement, pour les groupes sous tartrate de vinorelbine et sous melphalan ($p < 0,001$). La survie médiane a été de 35 semaines dans le groupe sous tartrate de vinorelbine et de 31 semaines dans le groupe sous melphalan ($p = 0,03$). Les taux de survie à un an étaient de 36 et de 22 %, respectivement, pour le tartrate de vinorelbine et le melphalan. Bien que la proportion de patientes qui ont répondu au tartrate de vinorelbine (16 %) ait été supérieure à la proportion de patientes ayant répondu au melphalan (9 %), la différence n'a pas été jugée significative ($p = 0,42$). Par contre, lorsque les réponses objectives et la stabilisation de l'état étaient combinées, la différence approchait le seuil de portée statistique en faveur de la vinorelbine (47 % vs 28 %; $p = 0,06$). Les symptômes liés à la maladie se sont améliorés ou stabilisés, comparativement au départ chez la majorité des patientes des deux groupes.

Une étude non contrôlée, menée aux États-Unis, a été élaborée afin de mesurer l'innocuité et l'efficacité du tartrate de vinorelbine (30 mg/m²/semaine) utilisé en traitement de première ou de seconde intention chez des patientes atteintes de cancer du sein avancé. Les patientes n'avaient pas été préalablement traitées au moyen d'un schéma à base d'anthracycline. Dans l'ensemble, le taux de réponse a été de 35 % chez les 60 patientes qui recevaient le traitement en première intention et de 32 % chez 47 patientes qui recevaient le traitement en seconde intention. On a relevé 9 cas de réponse complète (15 %) et 12 cas de réponse partielle (20 %) chez les patientes qui prenaient le traitement de première intention. La durée médiane de la réponse a été de 34 semaines chez les patientes qui prenaient le traitement en première et seconde intention. On a noté trois cas de réponse complète (6 %) et 12 cas de réponse partielle (26 %) chez les patientes qui prenaient le traitement en seconde intention. La durée médiane estimée de la réponse complète chez les patientes qui prenaient le traitement en première et seconde intention combinées excédait un an.

En tout, 195 patientes ont été traitées par le tartrate de vinorelbine en monothérapie (30 mg/m²/semaine)

dans le cadre de deux essais cliniques de phase II européens. Les patientes des deux essais n'avaient auparavant reçu aucun traitement cytotoxique pour leur cancer du sein avancé. Dans le premier essai, le taux de réponse objective a été de 41 % chez 145 patientes évaluables. Dans le second, le taux de réponse objective a été de 50 % chez 50 patientes évaluables.

Toxicologie

Animaux

Toxicité aiguë

Rongeurs : La létalité associée à une dose simple a été calculée à partir des résultats d'études sur la souris et le rat et est présentée ci-dessous. Les valeurs représentent le cumul mâles/femelles puisque aucune différence n'est apparue quant au sexe.

TABLEAU 4 :
Toxicité aiguë de la vinorelbine

Espèce/Souche	Voie	DL ₁₀ (mg/kg)	DL ₅₀ (mg/kg)	DL ₉₀ (mg/kg)
Souris/CD-1	i.v.	21,9	36,1	59,3
Souris/OF1	i.v.	30,4	36,6	43,8
Rat/Sprague-Dawley	i.v.	10,1	11,2	12,4
Rat/Sprague-Dawley	i.v.	11,2	14,1	17,6
Souris/CD-1	orale	56,4	82,8	121,5
Rat/Sprague-Dawley	orale	23,6	30,0	38,1
Souris/CD-1	i.p.	16,6	24,5	39,3
Souris/OF1	i.p.	22,7	35,5	55,5
Rat/Sprague-Dawley	i.p.	6,0	10,1	17,1
Rat/Sprague-Dawley	i.p.	2,6	6,2	14,7

De l'ataxie, des convulsions et des difficultés respiratoires ont été notées presque immédiatement après l'administration des doses les plus fortes chez les animaux traités par voie intraveineuse. Des décès sont survenus dès les 15 minutes suivant l'administration de la dose. Les signes cliniques observés chez les animaux traités par les trois voies d'administration incluaient : léthargie et piloérection chez les souris et les rats et diarrhée, larmes de sang, œdème du museau et prostration chez les rats. L'enflure de l'abdomen et des signes de péritonite ont été notés chez certains animaux qui recevaient le médicament par voie intrapéritonéale. Des décès sont survenus dès le premier jour et jusqu'aux 16^e et 29^e jours suivant l'administration de la dose chez les souris et les rats, respectivement.

Des études de létalité portant sur les doses quotidiennes administrées pendant cinq jours ont été menées chez les souris (voie i.v.) et chez les rats (voie orale). Les valeurs en mg/kg cumulatives après cinq jours ont été calculées comme suit :

**TABLEAU 5 :
Études de létalité**

Espèce/Souche	Voie	DL₁₀ (mg/kg)	DL₅₀ (mg/kg)	DL₉₀ (mg/kg)
Souris/CD-1	i.v.	31,6	39,8	49,9
Rat/Sprague-Dawley	orale	-	14	-

Des décès ont été enregistrés entre les 6^e et 23^e jours chez les souris et entre les 4^e et 21^e jours chez les rats, avec des signes cliniques observés d'abord aux 5^e ou 6^e jours. La piloérection, l'œdème du museau ou du visage et la léthargie ont été observés chez les deux espèces. De plus, une pâleur de la peau a été notée chez les souris et de la diarrhée, de la chromorhinorrhée et des saignements vaginaux ont été observés chez les rats. Ainsi, les DL₅₀ après une seule dose ou après cinq doses intraveineuses cumulatives sont essentiellement restées les mêmes (36 et 40 mg/kg) et la DL₅₀ cumulative après cinq doses orales chez le rat a été la même que la DL₅₀ après une seule dose intraveineuse chez le rat (14 et 14,1 mg/kg).

Chiens Beagle : Le chien Beagle a été l'espèce la plus sensible testée lors des études qui ont porté sur une seule dose. Une dose orale de 2,0 mg/kg et une dose intraveineuse de 1,0 mg/kg se sont révélées létales. Les effets toxiques ont notamment été : leucopénie, entérite, élévation des taux d'enzymes hépatiques avec ou sans signes histopathologiques, de nécrose hépatique ou d'hyperplasie biliaire, hypoplasie de la moelle osseuse, épuisement lymphoïde de la rate et des ganglions lymphatiques. La dose la plus faible avec laquelle un effet toxique ou plus ont été enregistrés a été de 0,5 mg/kg (orale et i.v.).

Singes : Les effets toxiques aigus chez les singes rhésus et macaques ont été observés après des doses orales de 36 mg/kg (seule dose testée) et 20 mg/kg (dose plus faible), respectivement, et ont été similaires à ce qui s'observait chez les chiens Beagle.

**Tableau 6 :
Toxicité subchronique/chronique**

Espèce/Souche	N^{bre} par groupe	Voie	Dose (mg/kg)	Fréquence	Durée	Observations liées au médicament (dose la plus faible à laquelle les effets ont été notés)
Rat/Sprague-Dawley ^a	5 M, 5 F	i.v.	1,0; 2,0; 5,0	1 fois/sem.	9 sem.	1,0 Baisse des globules blancs/globules rouges, élévation des taux d'enzymes hépatiques, infection, irritation au point d'injection 2,0 Baisse du poids corporelle 5,0 Mortalité
Chien/ Beagle	2 M, 2 F	i.v.	0,25; 0,50; 0,75	1 fois/sem.	13 sem.	0,25 Irritation au point d'injection 0,50 Baisse des globules blancs, involution thymique, irritation au point d'injection 0,75 Mortalité, baisse des globules rouges, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, perte de poids, infections
Singe/ rhésus	1 M, 1 F	i.v.	0,75; 1,0; 1,50; 2,0	1 fois/sem.	29 - 39 sem.	0,75 Baisse des globules blancs/globules rouges, irritation au point d'injection 1,50 Entérite, perte de poids 2,00 Hypoplasie de la moelle osseuse
	1 M, 1 F	i.v.	1,0	2 fois/sem.	5 sem.	Baisse des globules blancs/globules rouges, perte de poids, involution thymique
	1 M, 1 F	i.v.	0,20 - 0,80 dose croissante ^b	5 fois/sem., congé 2 sem. (1 cycle)	15 cycles	Mortalité, baisse des globules blancs/globules rouges, involution thymique et hypoplasie de la moelle osseuse au terme du schéma posologique
	1 M, 1 F	i.v.	2,0 - 4,0 cyclique ^c	1 fois/sem.	4 sem.	Mortalité, entérite, baisse des globules blancs/globules rouges, perte de poids, hypoplasie de la moelle osseuse
Rat/Sprague-Dawley ^a	6 M, 0 F	Orale	5,0; 10,0	2 fois/sem.	4 sem.	5,0 Baisse des globules rouges 10,0 Mortalité, baisse des globules blancs, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, perte de poids, infections

Espèce/Souche	N ^{bre} par groupe	Voie	Dose (mg/kg)	Fréquence	Durée	Observations liées au médicament (dose la plus faible à laquelle les effets ont été notés)
	6 M, 0 F	Orale	15,0; 20,0	1 fois/sem.	4 sem.	15,0 Mortalité, baisse des globules rouges, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, perte de poids, infections 20,0 Baisse des globules blancs
Rat/Sprague-Dawley ^a	10 M, 10 F	Orale	1,0; 2,0; 4,0	Quotidienne	42 jours	2,0 Augmentation des taux d'enzymes hépatiques 4,0 Mortalité, baisse des globules blancs/globules rouges, perte de poids, involution thymique, hypoplasie de la moelle osseuse
	10 M, 10 F	Orale	7,0; 14,0	1 fois/sem.	6 sem.	7,0 Baisse des globules blancs/globules rouges ^d 14,0 Mortalité, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, perte de poids, involution thymique, hypoplasie de la moelle osseuse
Singe/Rhésus	1 M, 1 F	Orale	4,0 - 70,0 croissante ^e	1 fois/sem.	13 sem.	Entérite, baisse des globules blancs/globules rouges, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, involution thymique, hypoplasie de la moelle osseuse
Singe/Rhésus	2 M ou 2 F	Orale	4,0; 10,0	1 fois/sem.	13 sem.	4,0 Baisse des globules blancs, augmentation des taux d'enzymes hépatiques

^a Tel que noté lors d'études antérieures, les rats affectés ont montré des signes de piloérection, une baisse de l'activité et une enflure du museau.

^b 0,20 mg/kg (3 cycles); 0,40 mg/kg (6 cycles); 0,60 mg/kg (3 cycles); 0,80 mg/kg (3 cycles).

^c 4,0 mg/kg pendant 3 semaines, suivi de 2,0 mg/kg pendant 1 semaine (3,0 mg/kg pendant 4 semaines après une période d'élimination chez 1 animal).

^d Hématopoïèse extramédullaire splénique – dose de 7 mg/kg, 1 fois par semaine seulement.

^e 4,0 mg/kg portée à 6,0, 8,0, 10,0, 12,0, 14,0, 20,0, 30,0, 40,0, 40,0, 50,0, 70,0, 70,0 (semaines 2 - 13).

Mutagénicité

Le tartrate de vinorelbine s'est révélé mutagène lors d'un essai sur le micronoyau de la souris et lors d'une étude cytogénétique *in vivo* au cours de laquelle des cellules de moelle osseuse provenant de hamsters chinois traités ont été examinées. L'effet observé, la polyploïdie, est l'un des effets que ni le test d'Ames, ni les tests de mutagenèse du lymphome de souris ne permettent de détecter et ces dosages ont été négatifs ou ambigus avec le tartrate de vinorelbine.

Reproduction et tératologie

Reproduction : Aucun effet délétère sur les paramètres maternels ou fœtaux n'a été observé lors d'une étude de fertilité/reproduction chez le rat à qui des doses étaient administrées par voie intraveineuse et au cours de laquelle les mâles ont été traités une fois par semaine pendant 9 semaines et les femelles, 1 fois par semaine, pendant 4 semaines au moyen d'une dose de 1,5 mg/kg de vinorelbine.

Tératologie : Le tartrate de vinorelbine s'est révélé embryotoxique lorsqu'il a été administré aux souris une fois durant la gestation à raison de 1 à 5 mg/kg par voie intraveineuse, mais non lorsqu'il a été administré à raison de 0,5 mg/kg.

Autres études

Un test d'hémolyse et de floculation des protéines *in vitro* sur du sang humain a révélé qu'une solution de 10 mg/mL de tartrate de vinorelbine risquait peu d'engendrer des complications hémolytiques ou des problèmes de floculation des protéines lors d'un usage clinique.

Une récente étude sur le sulfate de vinorelbine 17-désacétyle (produit de dégradation du tartrate de vinorelbine) a donné lieu à des DL₅₀ de 23,0 mg/kg. Les signes cliniques de toxicité ont entre autres été : léthargie, prostration, piloérection et convulsions cloniques. Lors d'une étude de mutagénicité sur le micronoyau de la souris, la vinorelbine sulfate 17-désacétyle a donné lieu à une augmentation de l'incidence des micronoyaux chez les souris à qui on a prélevé des échantillons 24 ou 48 heures après l'administration de la dose. Le bromo-12-vinorelbine sulfate (impureté du processus de dégradation de la vinorelbine) s'est révélé négatif lors du même essai.

TABLEAU 7:
Tératologie

Espèce	N^{bre}/groupe	Voie	Dose (mg/kg) et fréquence	Observations liées au médicament
Souris	10 F	i.v.	0,5; 1,0; 3,0; 5,0 Une dose au 9 ^e jour de gestation	Embryotoxicité aux doses de 1,0 - 5,0 mg/kg. Fœtotoxicité (retard d'ossification) à 1,0 mg/kg.
Rat	25 F	i.v.	0,10; 0,26; 0,70 Tous les 3 jours pendant 2 semaines, puis lors de l'accouplement et jusqu'au 7 ^e jour de gestation	Baisse du gain pondéral et hypersplénomégalie chez les femelles sous 0,70 mg/kg. Anomalies externes et/ou viscérales observées chez 4 fœtus à 0,10 mg/kg. Anomalies du squelette observées chez tous les groupes.
Rat	35 F	i.v.	0,10; 0,22; 0,50 Administré lors des 7 ^e , 10 ^e , 13 ^e et 16 ^e jours de gestation	Faible incidence d'anomalies du squelette observées chez les fœtus F1 du groupe sous 0,50 mg/kg.
Rat	25 F	i.v.	0,10; 0,32; 1,00 Administré tous les 3 jours à compter du 17 ^e jour de gestation et jusqu'au 21 ^e jour de lactation	Baisse du gain pondéral observé chez les nouveau-nés femelles durant la lactation et les nouveau-nés mâles jusqu'à l'âge de 7 semaines à la dose de 1,00 mg/kg seulement. Aucun autre effet délétère observé.
Lapin	6 F	i.v.	0,10; 0,25; 0,50; 0,75 Administré aux 6 ^e , 12 ^e et 18 ^e jours de gestation	Diminution de la masse fœtale moyenne et augmentation du nombre de fœtus de petite taille. Augmentation de l'incidence de sang dans les cochlées fœtales et coloration anormale du cristallin observée avec la dose de 0,75 mg/kg.
Lapin	6 F	i.v.	0,10; 0,25; 0,50; 0,75 Administré aux 6 ^e , 9 ^e , 12 ^e , 15 ^e , et 18 ^e jours de gestation	Réduction de la masse fœtale observée dans les groupes sous 0,25 et 0,50 mg/kg. Embryotoxicité observée aux doses de 0,50 et 0,75 mg/kg. Le tartrate de vinorelbine s'est révélé létal chez les mères à 0,75 mg/kg lorsqu'il était administré pendant 5 jours et non 3. Aucune monstruosité fœtale observée, peu importe la dose.
Lapin	15 F	i.v.	0,22; 0,40; 0,70 Administré aux 6 ^e , 9 ^e , 12 ^e , 15 ^e , 18 ^e jours de gestation 0,70 Administré aux 7 ^e , 10 ^e , 13 ^e , 16 ^e jours de gestation 0,70 Administré aux 8 ^e , 11 ^e , 14 ^e et 17 ^e jours de gestation	Le tartrate de vinorelbine a été gravement toxique pour les mères à la dose de 0,70 mg/kg et a entraîné des signes cliniques chez les mères, réduit la masse corporelle et l'apport alimentaire, entraîné des avortements, des décès avec incidence accrue d'anomalies externes viscérales chez les quelques fœtus vivants restants.

RÉFÉRENCES

Manipulation sans danger des agents cytotoxiques

1. Recommendations for the safe handling of parenteral antineoplastic drugs. Washington, DC: Division of Safety, National Institutes of Health, 1983. US Dept of Health and Human Services, Public Health Service publication NIH 83-2621.
2. AMA Council on Scientific Affairs. Guidelines for handling parenteral antineoplastics. JAMA 1985; 253:1590-1592.
3. National Study Commission on Cytotoxic Exposure. Recommendations for handling cytotoxic agents, 1987. Available from Louis P. Jeffrey, Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts, 02115.
4. Clinical Oncological Society of Australia. Guidelines and recommendations for safe handling of antineoplastic agents. Med J Australia 1983; 1:426- 428.
5. Jones RB, Frank R, Mass T. Safe handling of chemotherapeutic agents: a report from the Mount Sinai Medical Center. CA-A Cancer J for Clin 1983; 33:258-263.
6. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm 1990; 47:1033-1049.
7. Yodaiken RE, Bennet D. OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. Am J Hosp Pharm 1986; 43:1193-1204.

Articles sélectionnés

8. Berthaud P, Le Chevalier T, Ruffie P, et al. Phase I-II study of vinorelbine (Navelbine[®]) plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. Eur J Cancer 1992; 28A(11):1863-1865.
9. Binet S, Fellous A, Lataste H, et al. *In-situ* analysis of the action of Navelbine[®] on various types of microtubules using immunofluorescence. Semin Oncol 1989; 16(2, Suppl 4):5-8.
10. Cortes-Funes H, Mathé G, eds. Drugs Supplement. Vol 44, Suppl 4. Auckland, Adis International, 1992; 1-69.
11. Depierre A, Lemarie E, Dabouis G, et al. A phase II study of Navelbine (vinorelbine) in the treatment of non-small-cell lung cancer. Am J Clin Oncol 1991; 14(2):115-119.
12. Depierre A, Lemarie E, Dabouis G, et al. Efficacy of Navelbine[®] (NVB) in non-small-cell lung cancer (NSCLC). Semin Oncol 1989; 16(2, Suppl 4):26-29.

13. Fellous A, Ohayon R, Vacassin T, et al. Biochemical effects of Navelbine[®] on tubulin and associated proteins. *Semin Oncol* 1989; 16(2, Suppl 4):9-14.
14. Krikorian A, Rahmani R, Bromet M, et al. Pharmacokinetics and metabolism of Navelbine[®]. *Semin Oncol* 1989; 16(2, Suppl 4):21-25.
15. Pierre Fabre Oncologie (eds.) Navelbine[®] (vinorelbine) update and new trends. Paris: John Libbey Eurotext, 1991; chap. 15-22, pp.141-194.
16. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JY, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: Results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12(2):360-367.
17. Marty M, Extra JM, Espie M, et al. Advances in vinca-alkaloids: Navelbine[®]. *Nouv Rev Fr Hematol* 1989; 31:77-84.
18. Yokoyama A, Furusa K, Niitani H, et al. Multi-institutional phase II study of Navelbine[®] (vinorelbine) in non-small cell lung cancer, abstract No. 95. *Proceedings of ASCO*, March 1992; 11:287.
19. Canobbio L, Boccardo F, Pastorino G, et al. Phase II Study of Navelbine[®] in Advanced Breast Cancer, *Semin Oncol* 1989; 16(2, Suppl 4):33-36.
20. Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al. Phase II Trial of Weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993; 11 (7): 1245-1252.
21. Gasparini G, Caffo O, Barni S, et al. Vinorelbine is an active antiproliferative agent in pretreated advanced breast cancer patients: A Phase II study. *J Clin Oncol* 1994; 12(10):2094-2101.
22. Jones S, Winer E, Vogel C, et al. A multicentre randomized trial of IV Navelbine[®] vs. IV Alkeran[®] in patients with anthracycline-refractory advanced breast cancer (ABC). *Proceedings of ASCO*, March 1994; 103:22.
23. Lluch A, Garcia C, Casado A. Phase II trial with Navelbine (NVB) in advanced breast cancer (ABC) previously untreated. *Proceedings of ASCO*, March 1992; 11:72.
24. Marty M, Extra JM, Dieras W, et al. A review of the antitumor activity of vinorelbine in breast cancer. *Drugs* 1992; 44(Suppl 4):29-35.
25. Navelbine[®] (Vinorelbine Tartrate Injection Vials) – Product Monograph. 2005. Pierre Fabre Pharma Canada Inc., St-Bruno-de-Montarville, QC.

26. Romero A, Rabinovich MG, Vallejo CT, et al. Vinorelbine as first-line chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12(2):336-341.
27. Spielmann M, Dorval T, Turpin F, et al. Phase II trial of vinorelbine/doxorubicin as first-line therapy of advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12(9):1764-1770.
28. Tresca P, Fumoleau P, Roche H, et al. Vinorelbine, a new active drug in breast carcinoma: Results of an ARTAC phase II trial. *Br Canc Res Treat* 1990; 16(2): 161.
29. Vogel C, Bertsch L, Hohneker J. Navelbine®: A promising new drug with a favorable toxicity profile for breast and non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Investig* 1993; 12(Supp1):17-18.
30. Weber B, Vogel C, Jones S, et al. A U.S. multicenter phase II trial of Navelbine in advanced breast cancer. *Proc ASCO* 1993; 12:61.
31. ONS Clinical Practice Committee. *Cancer Chemotherapy Guidelines. Recommendations for the Management of vesicant extravasation, hypersensitivity, and anaphylaxis.* Pittsburg, Pa: Oncology Nursing Society; 1992:1-4.