

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Tartrate de vinorelbine pour injection
(10 mg/1 mL, 50 mg/5 mL)

10 mg de vinorelbine par mL

Agent antinéoplasique

Pfizer Canada inc.
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland, Québec
H9J 2M5

Date de révision:
21 juillet 2017

Numéro de contrôle: 206491

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} Tartrate de vinorelbine pour injection
(10 mg/1 mL, 50 mg/5 mL)

10 mg de vinorelbine par mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antinéoplasique

ATTENTION

LE 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.

Voie intraveineuse seulement. L'administration d'autres alcaloïdes de la pervenche par voie intrathécale a entraîné la mort. Les seringues contenant ce produit devraient porter l'inscription «MISE EN GARDE - POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE SEULEMENT. MORTEL si administré par voie intrathécale».

PHARMACOLOGIE

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 2 unités à cycles multiples, la vindoline et la catharanthine. Le tartrate de 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 du tartrate de vinorelbine semble principalement due aux effets inhibiteurs exercés sur la mitose, durant la métaphase, par interaction avec la tubuline. Le tartrate de vinorelbine peut en outre entraver le métabolisme des acides aminés, de l'AMP cyclique et du glutathion, l'activité de

l'ATPase calmoduline-dépendante dans le transport des ions Ca^{++} , la respiration cellulaire, ainsi que la biosynthèse des acides nucléiques et des lipides.

Pharmacocinétique

Suivant l'administration par voie intraveineuse, la concentration plasmatique du tartrate de 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 du tartrate de vinorelbine marquée 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 du tartrate de 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 du tartrate de vinorelbine, la déacétylvinorelbine, a montré 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 devenir du tartrate de vinorelbine.

L'administration concomitante de cisplatine et du tartrate de vinorelbine n'influe pas sur la pharmacocinétique de cette dernière (voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le tartrate de vinorelbine est indiqué en monothérapie ou en association, dans le traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules parvenu à un stade avancé.

Le tartrate de vinorelbine est également indiqué dans le traitement des sujets atteints de cancer métastatique du sein chez qui la chimiothérapie standard de première intention, pour les formes

métastatiques, a échoué. En outre, le tartrate de vinorelbine est indiqué pour le traitement des sujets souffrant de cancer métastatique du sein qui ont rechuté dans les 6 mois suivant un traitement adjuvant à base d'anthracycline.

CONTRE-INDICATIONS

Le tartrate de vinorelbine est contre-indiqué chez le patient qui présente une hypersensibilité reconnue à cet agent.

À l'instar des autres alcaloïdes de la pervenche, le tartrate de vinorelbine est contre-indiqué chez le patient accusant une granulocytopénie ou une thrombocytopénie iatrogène grave.

MISES EN GARDE

Le 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.

Le tartrate de vinorelbine est réservé à la voie intraveineuse. 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 suivant l'administration périphérique peut accroître le risque de phlébite.

Il est extrêmement important que l'aiguille soit correctement mise en place dans la veine avant que le médicament ne soit injecté. L'infiltration du tartrate de vinorelbine dans les tissus environnants durant l'injection intraveineuse peut entraîner une grave irritation. Le cas échéant, interrompre l'injection immédiatement et administrer le reste de la dose dans une autre veine.

On a signalé une faible incidence de décès (1%) par septicémie neutropénique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La présence d'une toxicité médullaire osseuse, notamment une granulocytopénie, peut nécessiter une modification de la posologie. Aussi, avant l'administration de chaque dose du tartrate de vinorelbine, est-il recommandé d'effectuer une

numération globulaire complète avec formule leucocytaire, et d'en évaluer les résultats. Le tartrate de vinorelbine ne doit pas être administré lorsque le nombre de granulocytes est inférieur à 1000/mm³. En présence de granulocytopenie grave, exercer une étroite surveillance afin de déceler tout signe de fièvre ou d'infection (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Femmes enceintes

Aucune étude n'a été réalisée sur l'emploi du tartrate de vinorelbine chez la femme enceinte. On a toutefois démontré le pouvoir embryotoxique et/ou foetotoxique du tartrate de vinorelbine chez l'animal. Le tartrate de vinorelbine ne doit donc pas être administré durant la grossesse.

Femmes qui allaitent

On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments le sont et qu'un risque d'effet indésirable grave existe pour le nourrisson, on recommande à la mère d'interrompre l'allaitement durant le traitement au tartrate de vinorelbine.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez l'enfant.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Chaque fois que le médecin envisage l'administration du tartrate de vinorelbine, il doit évaluer la nécessité et l'utilité thérapeutique par rapport au risque de manifestations indésirables. La plupart des effets indésirables associés au tartrate de vinorelbine sont toutefois réversibles. Dans les cas de réaction grave, il faut en réduire la posologie ou interrompre l'administration; il appartient au médecin de juger des mesures correctives à apporter. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on reprend le traitement à l'aide du tartrate de vinorelbine, et l'on doit rester vigilant face à toute réapparition éventuelle des effets toxiques.

Le tartrate de vinorelbine doit être administré avec une extrême prudence au patient dont l'hématopoïèse médullaire peut avoir été altérée par une radiothérapie ou une chimiothérapie préalable, ou encore chez le patient dont la fonction médullaire est en voie de rétablissement à la suite d'une chimiothérapie.

L'administration du tartrate de vinorelbine aux patients ayant préalablement subi une radiothérapie peut entraîner une réapparition des effets de l'irradiation (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et **Interactions médicamenteuses**).

Il faut surveiller les patients ayant des antécédents de neuropathie ou ayant une neuropathie préexistante - quelle qu'en soit l'étiologie - pour déceler une éventuelle apparition ou aggravation des signes et symptômes de neuropathie pendant qu'ils reçoivent du tartrate de vinorelbine.

De rares cas de difficultés respiratoires aiguës et de bronchospasmes graves ont été signalés suivant l'administration du tartrate de vinorelbine et d'autres alcaloïdes de la pervenche. Ces manifestations étaient surtout observées lorsque l'alcaloïde de la pervenche était administré en association avec de la mitomycine. Un traitement énergique peut alors s'imposer, plus particulièrement dans les cas de dysfonctionnement pulmonaire préexistant. L'administration d'un bronchodilatateur, d'un corticostéroïde et/ou d'oxygène a entraîné un soulagement des symptômes.

Éviter toute contamination de l'oeil par le tartrate de vinorelbine. En cas de contact accidentel, rincer l'oeil immédiatement avec une grande quantité de solution pour irrigation (eau ou solution de chlorure de sodium).

Personnes âgées

Environ le tiers des sujets ayant participé aux essais cliniques sur le traitement intraveineux au tartrate de vinorelbine en Amérique du Nord étaient âgés de 65 ans et plus. Dans l'ensemble, aucune différence n'a été constatée entre ces patients et les sujets plus jeunes sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité. D'après ces études, la réponse au traitement ne différait pas entre les groupes d'âge. On ne peut cependant exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certaines personnes plus âgées.

Femmes enceintes

Voir **MISES EN GARDE**.

Patients souffrant de maladies et d'affections particulières

Effets hématologiques

Étant donné que les effets toxiques pouvant nécessiter une modification de la posologie sont imputables à la baisse du nombre de leucocytes, il est primordial d'effectuer une numération globulaire complète avec formule leucocytaire avant l'administration de chaque dose de tartrate de vinorelbine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets hématologiques**).

Effets hépatiques

Rien ne semble indiquer une amplification du pouvoir toxique du tartrate de vinorelbine chez le patient présentant une élévation du taux d'enzymes hépatiques. On ne dispose d'aucune donnée concernant le patient accusant au départ une cholestase grave. Des données pharmacologiques laissent cependant supposer que le foie contribue de façon notable au métabolisme du tartrate de vinorelbine. Bien qu'on ne dispose d'aucune donnée sur l'administration du médicament dans les cas d'hépatopathie grave, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre le tartrate de vinorelbine à un sujet accusant une atteinte ou un dysfonctionnement hépatique grave.

Interactions médicamenteuses

Des réactions pulmonaires aiguës ont été signalées suivant l'administration du tartrate de vinorelbine et d'autres alcaloïdes de la pervenche en association avec de la mitomycine (voir **PRÉCAUTIONS, Généralités**). On doit donc user de prudence quand on administre le tartrate de vinorelbine conjointement avec ce médicament. Bien que la pharmacocinétique du tartrate de vinorelbine ne soit pas influencée par l'administration concomitante de cisplatine, l'incidence d'effets toxiques - notamment de granulocytopenie, de perte d'audition en hautes fréquences et de tinnitus - est plus élevée avec l'emploi de ces deux produits en association qu'avec l'emploi du tartrate de vinorelbine seul.

Il faut surveiller les patients recevant le tartrate de vinorelbine et le paclitaxel, de façon concomitante ou séquentielle, pour déceler tout signe et symptôme de neuropathie. L'administration du tartrate de vinorelbine aux patients soumis précédemment ou conjointement à une radiothérapie, peut entraîner des effets de radiosensibilisation.

Renseignements à communiquer aux patients

Il faut aviser le patient que, en raison de ses propriétés vésicantes, le tartrate de vinorelbine peut entraîner une phlébite ou des lésions par extravasation. Le patient doit en outre savoir que les principaux effets toxiques aigus du tartrate de vinorelbine sont liés à la moelle osseuse,

notamment la granulocytopénie, qui se traduit par une plus grande vulnérabilité à l'infection et à la neuropathie. Il faut demander au patient de signaler immédiatement fièvre ou frissons. Le tartrate de vinorelbine ne doit pas être prescrit durant la grossesse, à moins que le médecin ne juge que les avantages possibles du traitement l'emportent sur les risques pour le fœtus.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les données relatives aux effets indésirables ont été recueillies auprès de 365 patients - soit 143 sujets atteints de cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) et de 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 (voir Tableau 1 et Tableau 2). Ces personnes ont été traitées par le tartrate de vinorelbine, en monothérapie, lors de 3 essais nord-américains (1 essai sur le CPNPC et 2 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/semaine de tartrate de vinorelbine par voie intraveineuse.

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

Hématologie		CSA (%)		CPNPC (%)			
Granulocytopénie	< 2000 cellules/mm ³	96		80			
	< 500 cellules/mm ³	41		28			
Leucopénie	< 4000 cellules/mm ³	99		81			
Thrombocytopénie	< 1000 cellules/mm ³	16		12			
	< 100 000 cellules/mm ³	6		4			
Anémie	< 50 000 cellules/mm ³	< 1		1			
	< 11 g/dL	87		77			
Hospitalisations dues aux complications granulocytopéniques		14		1			
		9		8			
Élévations du chimisme sanguin	Incidence (%) Tous les stades		Incidence (%) Stade 3		Incidence (%) Stade 4		
	CSA	CPNPC	CSA	CPNPC	CSA	CPNPC	
Bilirubine totale		14	9	4	3	3	
CPNPC : n = 137							
CSA : n = 214							
AST		74	54	7	2	< 1	
CPNPC : n = 133							
CSA : n = 213							

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

^a Stade basé sur les critères modifiés du National Cancer Institute.

^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 survenus chez $\geq 5\%$ des 365 patients
recevant du tartrate de vinorelbine en monothérapie,
effets pouvant être attribués au médicament à l'étude^{a,b}

Effets indésirables	Incidence (%) Tous les stades		Incidence (%) Stade 3		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						
Parasthésie	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 du National Cancer Institute.

^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.

Effets hématologiques

La granulocytopenie est le principal effet toxique du tartrate de 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 granulocytopenie. 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 du tartrate de vinorelbine. L'incidence de thrombocytopenie de stade 3 et de stade 4 était inférieure à 1 %.

Effets 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 un paresthésie ou une hypoesthésie. Une perte du réflexe tendineux a été observée chez moins de 5 % des patients. La neuropathie périphérique grave était rare.

Effets dermatologiques

Une alopecie a été signalée chez seulement 12 % des patients. Elle était généralement bénigne.

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. Deux pour cent 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.

Effets 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 à l'aide du 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 systémique 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 a été observé chez moins de 2 % des patients. Les vomissements, la diarrhée, l'anorexie et la stomatite étaient ordinairement bénins ou modérés. Ces réactions se sont manifestées chez moins de 20 % des patients.

Effets hépatiques

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

Effets cardiovasculaires

Cinq pour cent des sujets atteints de CPNPC et 8 % des sujets atteints de cancer du sein se sont plaints de douleur thoracique. La plupart d'entre eux avaient des antécédents d'affection cardiovasculaire ou de tumeur intrathoracique. Il y a eu de rares rapports d'infarctus du myocarde qui, toutefois, ne se sont pas révélés indiscutablement attribuables 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'une intensité légère ou moyenne, mais tendait à s'accroître avec la durée du traitement.

Parmi les autres effets toxiques signalés par 5 % des sujets ou moins, on compte la douleur à 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 inférieure à 1 % dans les deux cas. Le traitement de ces réactions est surtout symptomatique. Celui de la cystite hémorragique consiste à administrer des liquides intraveineux 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 sur des 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 inférieure à 2 % chez les sujets traités à l'aide du tartrate de vinorelbine seulement. Le cisplatine n'a pas semblé accroître

l'incidence des effets neurotoxiques observés chez les sujets traités au tartrate de vinorelbine en monothérapie. Toutefois, l'incidence d'aplasie médullaire, plus précisément de granulocytopénie de stade 3 ou 4, a été plus élevée avec l'association vinorelbine-cisplatine (79 %) qu'avec la 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 après la commercialisation. Comme ils sont signalés volontairement par une population de taille inconnue, l'estimation de la fréquence ne peut être effectuée. Ces effets indésirables sont mentionnés en raison de leur gravité, de la fréquence des cas signalés ou de la relation possible de cause à effet avec le tartrate de vinorelbine, ou d'une combinaison de ces facteurs.

Organisme entier

Des réactions allergiques générales ont été signalées, notamment anaphylaxie, prurit, urticaire et oedème de Quincke, bouffées congestives, ainsi qu'une réapparition des effets de l'irradiation comme la dermatite et l'oesophagite (voir **PRÉCAUTIONS**).

Effets hématologiques

Des événements thromboemboliques, comprenant l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde ont été signalés, surtout chez des patients gravement malades ou affaiblis ayant une prédisposition connue à ces événements.

Effets neurologiques

Des effets neurotoxiques périphériques comme la faiblesse musculaire et les troubles de la démarche, entre autres, ont été observés chez des patients avec ou sans symptômes antérieurs. 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. Il faut surveiller les patients qui reçoivent le tartrate de vinorelbine et le paclitaxel, de façon concomitante ou séquentielle, pour déceler tout signe et symptôme de neuropathie (voir **PRÉCAUTIONS**).

Effets dermatologiques

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

Effets gastro-intestinaux

La dysphagie et la mucosite ont été signalées.

Effets cardiovasculaires

L'hypertension, l'hypotension, la vasodilatation, la tachycardie et l'oedème pulmonaire ont été signalés.

Réactions pulmonaires

La pneumonie a été signalée.

Le tartrate de 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 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.

Effets musculo-squelettiques

La céphalée a été signalée, avec et sans autres douleurs musculo-squelettiques.

Effets divers

On a signalé des douleurs dans les tissus tumoraux, des douleurs dorsales et abdominales. On a observé, chez les patients gravement malades ou affaiblis, des anomalies électrolytiques comprenant l'hyponatrémie en rapport avec le syndrome d'antidiurèse inappropriée.

Traitement d'association

Il faut surveiller étroitement les patients ayant reçu précédemment le paclitaxel qui ont manifesté une neuropathie, pour déceler l'apparition possible d'une nouvelle neuropathie ou l'aggravation de l'ancienne. Il faut surveiller les patients qui ont présenté une neuropathie avec des schémas thérapeutiques précédents, pour déceler l'apparition éventuelle des symptômes de neuropathie

lorsqu'ils reçoivent le tartrate de vinorelbine. Le tartrate de vinorelbine peut entraîner des effets de radiosensibilisation avec une radiothérapie antérieure ou concomitante (voir **PRÉCAUTIONS**).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

On ne connaît aucun antidote contre le tartrate de vinorelbine. Des cas de surdose allant jusqu'à 10 fois la dose recommandée (30 mg/m²) ont été signalés. Les effets toxiques décrits étaient semblables à ceux qui sont présentés dans la section Effets indésirables, y compris l'iléus paralytique, la stomatite et l'oesophagite. L'aplasie médullaire, la septicémie et la parésie ont également été signalées. Des décès sont survenus par suite d'un surdosage du 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

Administration par voie intraveineuse seulement. L'injection doit être pratiquée par des personnes expérimentées en chimiothérapie anticancéreuse.

Posologie

La posologie initiale usuelle du tartrate de vinorelbine est de 30 mg/m² une fois/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 chaque semaine, 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 le traitement. En présence d'effets hématotoxiques et d'insuffisance hépatique, ajuster la posologie en conséquence.

Modifications posologiques - Effets hématotoxiques

Avant l'administration du tartrate de vinorelbine, il faut s'assurer que le nombre de granulocytes est supérieur ou égal à 1000 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 (voir Tableau 3) ont été apportés et devraient servir de référence chez les patients traités à l'aide du tartrate de vinorelbine.

Tableau 3
Ajustements posologiques en fonction du nombre de granulocytes

Nombre de granulocytes (cellules/mm ³) aux jours de traitement	Dose de tartrate de vinorelbine (mg/m ²)
≥ 1500	30
1000 à 1499	15
< 1000	Ne pas administrer le médicament. Répéter la numération granulocytaire dans une semaine. Si le nombre de granulocytes demeure inférieur à 1000 cellules/mm ³ pendant plus de 3 semaines, interrompre le traitement.
Note : Pour les patients qui, durant le traitement à l'aide du tartrate de vinorelbine, 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 du tartrate de vinorelbine doit être: 22,5 mg/m ² si les granulocytes sont ≥ 1500 cellules/m ³ 11,25 mg/m ² si les granulocytes se situent entre 1000 et 1499 cellules/m ³	

Le tartrate de vinorelbine doit être administré avec prudence au patient souffrant d'insuffisance hépatique. Si une hyperbilirubinémie survient durant le traitement à l'aide du tartrate de vinorelbine, ajuster la dose en fonction de la bilirubinémie totale.

Précautions à prendre lors de l'administration

Le tartrate de vinorelbine doit être administré 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 du tartrate de vinorelbine. 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 pendant 15 à 20 minutes 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 c'est le cas avec d'autres composés toxiques, la prudence est de rigueur lors de la manipulation et de la préparation de la solution du tartrate de vinorelbine. Un contact accidentel de la peau avec le médicament peut donner lieu à des réactions cutanées. Le port de gants est donc recommandé. Si la solution du tartrate de vinorelbine vient en contact avec la peau ou une muqueuse, rincer immédiatement à fond avec une eau savonneuse. On a signalé une irritation oculaire grave suivant un contact accidentel de l'œil avec un autre alcaloïde de la pervenche. Si une telle situation se produit avec le tartrate de vinorelbine, il faut aussitôt rincer l'œil à grande eau.

Préparation en vue de l'administration

Tartrate de vinorelbine pour injection doit être dilué dans une seringue ou dans un sac de solution intraveineuse avec l'une des solutions recommandées. Après dilution, on doit administrer Tartrate de vinorelbine pour injection sur une période de 6 à 10 minutes par le site d'injection en Y d'une tubulure où s'écoule une solution, puis rincer ce dernier avec au moins 75 à 125 mL de l'une des solutions recommandées. Les diluants pouvant être utilisés sont énumérés à la rubrique **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Solutions reconstituées**.

Seringue :

La dose du tartrate de vinorelbine calculée doit être diluée à une concentration variant entre 1,5 et 3 mg/mL.

Sac de solution intraveineuse :

La dose du tartrate de vinorelbine calculée doit être diluée à une concentration variant entre 0,5 et 2 mg/ mL.

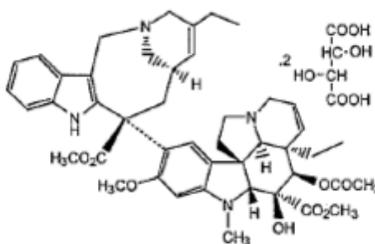
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : tartrate de vinorelbine

Dénomination chimique : 3',4'-didéhydro-4'-déoxy-8'-norvincaleucoblastine-*L*-(+),
tartrate (1:2) sel

Formule développée :



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

Poids moléculaire : 1079,11

Description : Le tartrate de vinorelbine est une poudre amorphe de couleur blanche à blanchâtre qui est très hygroscopique. Le tartrate de vinorelbine est totalement soluble dans l'eau et partiellement soluble dans le méthanol. Il est insoluble dans les solvants aprotiques.

Composition : Tartrate de vinorelbine pour injection est une solution aqueuse de tartrate de vinorelbine équivalant à 10 mg de vinorelbine (base) par mL de solution. Il ne contient aucun agent de conservation ni additif. Tartrate de vinorelbine pour injection est une solution claire, incolore à jaune pâle dans de l'eau pour préparations injectables.

Stabilité

Conserver les flacons de Tartrate de vinorelbine pour injection au réfrigérateur (2°C à 8°C) dans leur emballage original afin de les protéger de la lumière. Ce produit ne doit pas être congelé.

Tartrate de vinorelbine pour injection se présente initialement sous la forme d'une solution transparente, incolore ou jaune pâle, mais avec le temps, il peut prendre une coloration un peu plus foncée, légèrement ambrée. Ce changement de couleur ne doit pas en empêcher l'administration. Si la nature de la solution et du contenant le permet, il faut examiner les solutions parentérales avant de les administrer, afin de s'assurer qu'elles ne renferment pas de particules et n'ont pas changé de couleur. Ne pas administrer Tartrate de vinorelbine pour injection si on y observe des particules.

Le produit est offert en flacon ONCO-TAIN^{MD} (flacon de verre transparent pourvu d'une gaine) destiné à protéger du bris. Il est recommandé de conserver le flacon dans son carton d'origine jusqu'à l'emploi. Il faut bien examiner le flacon afin de déceler tout bris ou toute fuite. En cas de bris ou de fuites, ne pas utiliser le produit. Incinérer le produit dans son emballage non ouvert.

Solutions reconstituées

Seringue : Tartrate de vinorelbine pour injection dilué à une concentration de 1,5 à 3 mg/mL peut être administré au maximum 24 heures après sa préparation lorsqu'il est conservé dans une seringue de polypropylène à une température de 5°C à 30 °C. On peut employer l'une des solutions injectables suivantes comme diluant :

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

Sac de solution intraveineuse :

Tartrate de vinorelbine pour injection dilué à une concentration de 0,5 à 2 mg/mL peut être administré au maximum 24 heures après sa préparation lorsqu'il est conservé dans un sac de polychlorure de vinyle à une température de 5°C à 30 °C. On peut employer l'une des solutions injectables suivantes comme diluant :

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

- Chlorure de sodium à 0,45 % injectable, USP
- Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 % injectables, USP
- Ringer injectable, USP
- Ringer-lactate injectable, USP

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de détecter tout changement de couleur ou la présence de particules ou de fuites. Jeter toute portion inutilisée.

Directives particulières

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

PRÉSENTATION

Tartrate de vinorelbine pour injection (10 mg / mL) est offert en flacons de verre transparents ONCO-TAIN^{MD} à usage unique de 1 mL et de 5 mL contenant une solution équivalente à 10 mg de vinorelbine base par mL, emballés dans des cartons individuels.

PHARMACOLOGIE

Pharmacodynamique

Activité antitumorale

In vitro: le tartrate de vinorelbine produit une importante inhibition de la croissance des cellules tumorales et possède un spectre d'action étendu, comparable à celui de la vincristine (VCR) et de la vinblastine (VLB). La vinorelbine, a-t-on montré, fait l'objet à la fois d'une résistance commune (MDR) et d'une résistance non commune (non-MDR) aux anticancéreux. Certaines études ont montré que lorsque des cellules sont exposées séquentiellement à la vinorelbine d'abord, puis au cisplatine ensuite, un effet additif des deux agents peut être observé.

Essais *in vivo* : Le tartrate de vinorelbine possède une activité antitumorale dans deux modèles de xénogreffes tumorales — l'un murin, l'autre humain — dont la sensibilité à la VLB ou à la

VCR a été démontrée. L'administration de vinorelbine selon divers schémas posologiques s'est révélée efficace tant par voie intrapéritonéale que par voie orale ou intraveineuse contre plusieurs types de tumeurs murines implantées par voies IP, IV ou SC.

L'administration de vinorelbine par voie IV est également efficace contre des xénogreffes de tumeurs pulmonaires, mammaires ou gastriques humaines implantées par voie sous-cutanée chez la souris nue. L'augmentation de l'espérance de vie obtenue avec l'administration de vinorelbine en concomitance avec de l'étoposide ou du cisplatine est significativement supérieure à celle obtenue avec des doses équivalentes de l'un ou l'autre de ces agents administrés seuls.

Activité antitubuline

In vitro : Le tartrate de vinorelbine s'est révélé assurément actif contre toutes les classes de microtubules mitotiques (cibles de l'effet antitumoral) d'embryons de souris en culture, mais moins contre les microtubules axonaux (cibles de l'effet neurotoxique). En concentrations pharmacologiques dans des systèmes acellulaires, la vinorelbine produit une spiralisation des microtubules (point d'aboutissement potentiellement toxique) beaucoup moins marquée que ne le font la VLB et la VCR. Par contre, la vinorelbine, la VLB et la VCR inhibent autant l'une que l'autre l'assemblage des microtubules, indépendamment des isotubulines ou des protéines associées aux microtubules (MAP).

Arrêt du cycle cellulaire

En concentrations physiologiques, le tartrate de vinorelbine produit des effets similaires à ceux des autres alcaloïdes de la pervenche sur la cinétique du cycle cellulaire, lesquels se soldent par une interruption de la mitose (blocage de la phase M sans altération de la phase G2) et une polyploïdie. Or les cellules polyploïdes étant généralement non viables, ce mécanisme joue probablement un rôle dans l'activité antitumorale de la vinorelbine.

Effets neuropharmacologiques chez la souris et le rat

Sur le plan neuropharmacologique, le tartrate de vinorelbine possède un profil qui cadre avec celui des autres alcaloïdes de la pervenche en ce qui a trait à l'hypothermie et à la neurotoxicité aiguë. Ainsi l'administration de vinorelbine par voie intraveineuse chez la souris n'entraîne qu'une légère hypothermie qui, bien que statistiquement significative, demeure néanmoins dans les limites pharmacologiques standard. Aucun signe caractéristique habituellement associé à l'hypothermie (p. ex. ptosis, horripilation ou tremblements) n'a été observé chez les animaux traités par la vinorelbine. Chez le rat, les effets neurotoxiques produits par l'administration IV

aiguë de vinorelbine s'apparentaient à ceux produits par la VCR. Cependant, contrairement à cette dernière, la vinorelbine n'a pas entraîné de paralysie des membres. De plus, bien que des décès aient été constatés autant à la suite de l'administration IV de vinorelbine que de VCR, il a fallu administrer une dose de vinorelbine 10 fois plus élevée pour produire le même effet.

Effets cardiovasculaires et respiratoires chez le chien

Des études sur la fonction cardiovasculaire et la fonction respiratoire de chiens anesthésiés ayant reçu du tartrate de vinorelbine par voie IV indiquent que cet agent (ainsi que deux autres alcaloïdes de la pervenche utilisés dans ces études) n'a pas d'effet sur l'hémodynamie, sur la fonction respiratoire ou sur l'incidence d'arythmies cardiaques.

Effets gastro-intestinaux chez la souris et le rat

Les effets potentiels du tartrate de vinorelbine sur l'appareil digestif ont été explorés à l'aide de modèles de transit GI, de tolérance GI et de sécrétion gastrique. Chez la souris, l'administration de vinorelbine par voie IV n'a pas eu d'effet sur le temps de transit GI évalué par le test standard du repas au charbon. La tolérance GI de la vinorelbine IV est excellente autant chez le rat que chez la souris, comme en témoigne l'absence de signe d'ulcère ou d'hémorragie oesophagiens, gastriques ou intestinaux. La vinorelbine inhibe la sécrétion gastrique chez le rat après administration par voie IV, mais cet effet ne se produit que lorsque la dose atteint 50 % de la DL₅₀.

Effets sur le système urinaire chez le rat

Des études sur la fonction rénale du rat indiquent que l'administration IV de tartrate de vinorelbine produit un effet diurétique modéré chez cet animal. De plus, une importante augmentation de l'élimination des électrolytes a été observée. Enfin, bien qu'on ait noté la présence de sang hémolysé dans l'urine des animaux ayant reçu de fortes doses intraveineuses, l'examen des reins et de la vessie n'a révélé aucune altération histologique.

Effets hémobiotiques chez le rat : Des études hémobiotiques montrent que le tartrate de vinorelbine inhibe l'agrégation plaquettaire *in vitro*, mais seulement à la concentration de 1,0 mM, concentration très élevée équivalant à 1000 fois au moins la concentration plasmatique thérapeutique.

Pharmacocinétique

Les études *in vitro* montrent que la vinorelbine se distribue rapidement et abondamment dans les cellules. Celles qui se sont penchées sur la liaison aux constituants du sang humain révèlent que la vinorelbine se lie abondamment aux plaquettes et aux lymphocytes. En effet, en concentrations allant de 234 à 1169 ng/mL, la vinorelbine n'existe sous forme libre qu'au taux d'environ 11 % dans des échantillons groupés de plasma humain. Chez les cancéreux, le taux de liaison aux constituants plasmatiques va de 79,6 % à 91,2 %. La liaison de la vinorelbine aux constituants du sang n'est pas influencée par la présence de cisplatine, de 5-fluoro-uracile ou de doxorubicine.

Absorption et élimination

Chez tous les animaux étudiés (souris, rat, chien, singe), la diminution des concentrations plasmatiques de tartrate de vinorelbine s'est effectuée de façon multi-exponentielle, décroissant rapidement au début, puis présentant une phase terminale plus lente. Après administration intraveineuse, la demi-vie est de 7,3 heures chez la souris et de 9,5 heures chez le rat. La demi-vie est considérablement plus longue chez le chien (allant de 13 à 42 heures après plusieurs doses orales) et chez le singe (16,6 à 35,5 heures après plusieurs doses orales et intraveineuses). Chez le rat et le singe, la clairance plasmatique estimée après administration intraveineuse est de 2 L/h/kg et de 0,54 L/h/kg respectivement. Chez toutes les espèces étudiées, la vinorelbine a été absorbée rapidement après administration par voie orale, le t_{max} se situant entre 1 et 2 heures après l'administration. Chez la souris, la biodisponibilité de la radioactivité mesurée après administration d'une dose radiomarquée s'est élevée à 25 %, tandis que chez le singe, l'absorption de la radioactivité était essentiellement complète après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue chez le rat, déterminée par essai immunologique, se chiffre à 16 %.

Distribution tissulaire

Les études sur la distribution tissulaire du tartrate de vinorelbine radiomarqué montrent que la radioactivité se distribue abondamment chez tous les animaux étudiés (souris, rat et singe) et que ce sont les organes excréteurs, comme le foie et les reins, qui en concentrent le plus. La quantité de radioactivité décelée dans le coeur et le tissu cérébral était minime.

Élimination et métabolisme

Le tartrate de vinorelbine est éliminé principalement dans les fèces chez toutes les espèces étudiées (souris, rat et singe). En effet, c'est là que se retrouve 50 % à 80 % de la dose administrée en général, indépendamment de la voie d'administration. Un faible pourcentage de la

dose est excrété dans l'urine (1 % à 19 %, mais habituellement < 10 %), principalement sous forme inchangée. Des preuves indiquent que la vinorelbine subit un métabolisme substantiel et que la bile constituerait une importante voie d'excrétion des métabolites et de la molécule mère. Trois métabolites ont été isolés dans des préparations de foie de rat irriguées, mais en quantités insuffisantes pour en permettre l'identification. L'isolation et l'identification de métabolites *in vivo* se sont heurtées à la faible quantité de métabolites présents chez les animaux ayant reçu des doses non toxiques et à la sensibilité inadéquate des méthodes analytiques.

Essais Cliniques

Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade avancé

L'utilisation du tartrate de vinorelbine pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) au stade avancé est étayée par les données de deux essais cliniques contrôlés (612 + 211 patients), ainsi que par des données additionnelles obtenues auprès de plus de 100 patients dans deux essais cliniques non contrôlés. Une étude à répartition aléatoire menée auprès de 612 patients souffrant de CPNPC de stade III ou IV répartis dans 3 groupes a comparé les trois régimes thérapeutiques suivants : a) tartrate de vinorelbine seul (30 mg/m²/sem), b) tartrate de vinorelbine (30 mg/m²/sem) et cisplatine (120 mg/m² les jours 1 et 29, puis une fois aux six semaines par la suite) et c) vindesine (3 mg/m²/sem pendant 7 semaines, puis une fois aux deux semaines par la suite) et cisplatine (120 mg/m² les jours 1 et 29, puis une fois aux six semaines par la suite). L'administration de tartrate de vinorelbine seul a été bien tolérée et s'est accompagnée d'une survie médiane de 31 semaines avec un taux de réponses de 14 %. L'administration concomitante de tartrate de vinorelbine et de cisplatine s'est accompagnée d'une survie médiane de 40 semaines avec un taux de réponses de 28 %. Les résultats obtenus avec le tartrate de vinorelbine administré seul sont comparables à ceux obtenus avec la combinaison vindesine-cisplatine (survie médiane de 32 semaines et taux de réponses de 19 %), mais les cas de nausées, de vomissements et de neurotoxicité étaient beaucoup moins prononcés avec le tartrate de vinorelbine seul. Dans le sous-groupe de patients atteints de la maladie au stade IV, l'administration concomitante de tartrate de vinorelbine et de cisplatine a prolongé la vie des sujets plus longtemps (36 semaines) que l'administration conjointe de vindesine et de cisplatine (27 semaines).

Les résultats obtenus dans l'essai mentionné ci-dessus avec l'administration de tartrate de vinorelbine seul (211 patients) ont été confirmés par une deuxième étude à répartition aléatoire comprenant deux groupes et ayant comparé les effets du tartrate de vinorelbine administré seul (30 mg/m²/sem) à ceux d'un traitement témoin, le 5-fluoro-uracile (5FU) (bolus IV de 425

mg/m²) administré en concomitance avec de la leucovorine (LV) (bolus IV de 20 mg/m²) pendant cinq jours de suite toutes les quatre semaines. Comparé au traitement 5FU/LV, le tartrate de vinorelbine a amélioré le taux de survie. En effet, la durée de survie médiane des patients par le tartrate de vinorelbine a été de 30 semaines, comparativement à 22 dans le cas des patients ayant reçu la combinaison 5FU/LV. La durée de survie médiane de patients semblables ayant reçu le meilleur des traitements de soutien se situe entre 9 et 21 semaines. D'après les estimations selon la méthode de Kaplan-Meier, le taux de survie d'un an est de 24 % (ÉT : ± 4 %) avec le tartrate de vinorelbine et de 16 % (ÉT : ± 5 %) avec la combinaison 5FU/LV. Le taux de réponses observé était de 14 % avec le tartrate de vinorelbine et de 5 % avec la combinaison 5FU/LV.

La durée médiane de survie des sujets d'une étude non contrôlée menée auprès de 78 patients ayant reçu du tartrate de vinorelbine (30 mg/m²/sem) seul afin de traiter un CPNPC inopérable a été de 33 semaines, avec un taux de réponses de 33 %. Par ailleurs, une durée médiane de survie de 44 semaines a été observée chez 32 patients souffrant de CPNPC ayant reçu du tartrate de vinorelbine (20, 25 ou 30 mg/m²/sem) en association avec du cisplatine (120 mg/m² les jours 1 et 29, puis une fois aux six semaines par la suite), dans le cadre d'une étude de phases I/II destinée à établir la posologie optimale. Les sujets ayant reçu la plus faible des doses n'ont pas répondu au traitement; le taux de réponses chez les 21 patients ayant reçu l'une ou l'autre des deux autres doses a été de 33 %.

Cancer du sein au stade avancé

L'efficacité du tartrate de vinorelbine dans le traitement du cancer avancé du sein est étayée par les résultats d'une étude clinique contrôlée menée auprès de 179 sujets répartis aléatoirement ainsi que par ceux de trois études non contrôlées, comprenant 302 patientes. L'étude contrôlée à répartition aléatoire a comparé les effets du tartrate de vinorelbine (30 mg/m²/sem) à ceux du melphalan (25 mg/m² i.v. une fois aux 4 semaines) chez des patientes souffrant de cancer du sein avancé, dont la maladie a progressé malgré l'administration antérieure d'un ou deux traitements chimiothérapeutiques, dont l'un comprenait une anthracycline. Étaient également admissibles à l'étude les patientes ayant présenté une rechute au cours d'une chimiothérapie adjuvante contenant une anthracycline, ou pendant les 6 mois qui ont suivi. Le choix du melphalan comme produit de comparaison pour une étude de phase II tient au fait qu'il n'existe pas de traitement standard communément accepté pour cette population de patientes. La durée de la survie, de même que le temps écoulé avant que la maladie ne progresse ou que le traitement n'échoue ont été beaucoup plus considérables avec le tartrate de vinorelbine qu'avec le melphalan. En effet, le

délai médian écoulé avant que la maladie ne progresse a été de 12 semaines chez les patients ayant reçu le tartrate de vinorelbine, comparativement à 8 chez celles qui étaient sous melphalan ($p < 0,001$). Le temps médian écoulé avant que le traitement ne fasse plus effet a été de 11 semaines dans le cas du tartrate de vinorelbine et de 8 semaines dans celui du melphalan ($p < 0,001$). La durée médiane de survie des patientes ayant reçu le tartrate de vinorelbine a été de 35 semaines, tandis qu'elle n'a atteint que 31 semaines chez celles qui prenaient le melphalan ($p = 0,03$). Le taux de survie d'un an a été de 36 % avec le tartrate de vinorelbine et de 22 % avec le melphalan. Bien que, toutes proportions gardées, davantage de patientes aient répondu au tartrate de vinorelbine (16 %) qu'au melphalan (9 %), à cet égard, la différence observée n'était pas significative ($p = 0,42$). Par contre, si l'on tient compte à la fois des réponses objectives et des cas de stabilisation, la différence observée atteint presque le seuil de signification et penche en faveur du tartrate de vinorelbine (47 % contre 28 %, $p = 0,06$). Chez la majorité des patientes des deux groupes, les symptômes associés à la maladie sont demeurés stables ou se sont améliorés par rapport à l'état préthérapeutique.

Aux États-Unis, une étude non contrôlée a été menée afin de déterminer l'innocuité et l'efficacité du tartrate de vinorelbine (30 mg/m²/sem) comme traitement de première ou de deuxième intention chez des patientes souffrant de cancer du sein au stade avancé n'ayant jamais reçu d'anthracyclines auparavant. Le taux de réponses global a été de 35 % chez 60 patientes ayant reçu le traitement en première intention et de 32 % chez 47 patientes sous traitement de seconde intention. Au total, 9 réponses complètes (15 %) ont été observées chez les patientes du groupe de première intention, accompagnées de 12 réponses partielles (20 %). La durée médiane de la réponse a été de 34 semaines dans les deux groupes. Chez les patientes ayant reçu le traitement en seconde intention, le taux de réponses complètes a atteint 6 % (3 patientes) et le taux de réponses partielles, 26 % (12 patientes). La durée médiane de la réponse complète estimée pour les deux groupes combinés est supérieure à 1 an.

En Europe, deux essais cliniques de phase II menés auprès de 195 patientes au total ont examiné les effets du tartrate de vinorelbine administré seul (30 mg/m²/sem) dans le traitement du cancer du sein au stade avancé. Aucune des patientes des deux essais n'avait reçu d'agents cytotoxiques auparavant pour traiter son état. Le taux de réponses objectives observé a été de 41 % pour 145 patientes évaluables dans le premier essai et de 50 % pour 50 patientes évaluables dans le deuxième.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë chez l'animal

Rongeurs : Le tableau IV ci-dessous présente la valeur de doses létales uniques, calculée d'après les résultats des études menées chez la souris et le rat. Les valeurs présentées concernent aussi bien les mâles que les femelles, car aucune différence apparente n'a été observée en fonction du sexe.

Tableau 4
Toxicité aiguë de la vinorelbine

Animal/souche	Voie d'administration	DL ₁₀ (mg/kg)	DL ₅₀ (mg/kg)	DL ₉₀ (mg/kg)
Souris/CD-1	IV	21,9	36,1	59,3
Souris/OF1	IV	30,4	36,6	43,8
Rat/Sprague-Dawley	IV	10,1	11,2	12,4
Rat/Sprague-Dawley	IV	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	IP	16,6	24,5	39,3
Souris/OF1	IP	22,7	35,5	55,5
Rat/Sprague-Dawley	IP	6,0	10,1	17,1
Rat/Sprague-Dawley	IP	2,6	6,2	14,7

Ataxie, convulsions et dyspnée ont été observées presque immédiatement après l'administration du produit chez les animaux ayant reçu la plus forte dose par voie intraveineuse. Des décès sont survenus à peine 15 minutes après l'administration du produit. Les signes cliniques observés chez les animaux ayant reçu le produit par les trois voies d'administration comprennent la léthargie et l'horripilation chez la souris et le rat, et la diarrhée, la chromodacryorrhée, l'œdème du museau et la prostration chez le rat. Certains des animaux traités par voie intrapéritonéale ont présenté un gonflement de l'abdomen ainsi que des signes de péritonite. De décès ont été constatés dès le premier jour et jusqu'au seizième après l'administration du produit chez la souris, ainsi que jusqu'au vingt-neuvième jour chez le rat.

Des études ont examiné la létalité en administrant des doses quotidiennes pendant 5 jours par voie IV chez la souris et par voie orale chez le rat. Le tableau V ci-dessous présente les DL en mg/kg correspondant aux 5 doses cumulatives administrées.

Tableau V
Létalité de la vinorelbine

Animal/souche	Voie d'administration	DL ₁₀ (mg/kg)	DL ₅₀ (mg/kg)	DL ₉₀ (mg/kg)
Souris/OF1	IV	31,6	39,8	49,9
Rat/Sprague-Dawley	Orale	-	14	-

Des décès sont survenus entre le 6^e et le 23^e jours chez la souris et du 4^e au 21^e jour chez le rat. Les premiers signes cliniques ont été observés le 5^e et le 6^e jours. Horripilation, oedème du museau ou de la gueule et comportement de soumission ont été observés chez les deux espèces. De plus, une pâleur de la peau a été notée chez les souris, et des cas de diarrhée, de chromorhinorrhée et d'hémorragie vaginale ont été constatés chez les rats. Ainsi la DL₅₀ observée après administration d'une dose IV unique chez la souris est-elle semblable à celle correspondant à l'administration de 5 doses IV cumulatives (36 et 40 mg/kg) et il en va de même chez le rat pour ce qui est de la DL₅₀ correspondant aux 5 doses cumulatives orales vis-à-vis de la DL₅₀ observée après administration d'une seule dose IV (14 et 14,1 mg/kg).

Chiens beagles : Parmi toutes les espèces évaluées dans les études à doses uniques, c'est le chien beagle qui s'est avéré le plus sensible au produit, létal à 2,0 mg/kg par voie orale et à 1,0 mg/kg par voie intraveineuse. Les effets toxiques observés comprenaient la leucopénie, l'entérite, une augmentation des enzymes hépatiques avec ou sans signe histopathologique de nécrose hépatique ou d'hyperplasie biliaire, une hypoplasie médullaire ainsi qu'une déplétion lymphocytaire de la rate et des ganglions lymphatiques. La plus faible dose ayant donné lieu à ≥ 1 effet toxique a été de 0,5 mg/kg (voies orale et intraveineuse).

Singes : Des effets toxiques aigus semblables à ceux observés chez le beagle ont été constatés chez les singes rhésus et cynomolgus après administration de doses orales de 36 mg/kg (la seule dose évaluée) et de 20 mg/kg (la plus petite dose administrée) respectivement.

Tableau 6 : Toxicité subchronique/chronique de la vinorelbine

Animal/souche	Nbre d'animaux /groupe	Voie	Dose (mg/kg)	Fréquence posologique	Durée de traitement	Observations (Dose minimale sans effet)
Rat/ Sprague-Dawley ^a	5M, 5F	IV	1,0, 2,0, 5,0	1 fps	9 wk	1.0 Diminution de la numération leucocytaire/érythrocytaire, hausse des enzymes hépatiques, infections, irritation au point d'injection. 2.0 Diminution pondérale 5.0 Mortalité
Chien/ Beagle	2M, 2F	IV	0,25, 0,50, 0,75	1 fps	13 wk	0.25 irritation au point d'injection 0.50 Diminution de la numération leucocytaire, involution du thymus, irritation au point d'injection. 0.75 Mortalité, diminution de la numération érythrocytaire, hausse des enzymes hépatiques, diminution pondérale, infections.
Singe/Rhésus	1M, 1F	IV	0,75, 1,0, 1,50, 2,0	1 fps	29-39 sem	0.75 Diminution de la numération leucocytaire/érythrocytaire, irritation au point d'injection. 1.50 Entérite, diminution pondérale.
	1M, 1F	IV	1,0	2 fps	5 sem	2.00 Hypoplasie médullaire. Diminution de la numération leucocytaire/érythrocytaire, diminution pondérale, involution du thymus.
	1M, 1F	IV	0,20-0,80 doses croissantes ^b	5 fps + 2 semaines de sevrage (1 cycle)	15 cycles	Mortalité, diminution de la numération leucocytaire/érythrocytaire, involution du thymus et hypoplasia médullaire à la fin du schéma posologique.
	1M, 1F	IV	2,0-4,0 cyclique ^c	1 fps	4 sem	Mortalité, entérite, diminution de la numération leucocytaire/érythrocytaire, diminution pondérale, hypoplasia médullaire.
Rat/ Sprague-Dawley ^a	6M, 0F	Orale	5,0, 10,0	2 fps	4 sem	5.0 Diminution de la numération érythrocytaire. 10.0 Mortalité, diminution de la numération leucocytaire, hausse des enzymes hépatiques, diminution pondérale, infections.
	6M, 0F	Orale	15,0, 20,0	1 fps	4 sem	15.0 Mortalité, diminution de la numération érythrocytaire, hausse des enzymes hépatiques, diminution pondérale, infections. 20.0 Diminution de la numération leucocytaire.
Rat/ Sprague-Dawley ^a	10M, 10F	Orale	1,0, 2,0, 4,0	1 fpj	42 jours	2.0 Hausse des enzymes hépatiques. 4.0 Mortalité, diminution de la numération leucocytaire/érythrocytaire, diminution pondérale, involution du thymus et hypoplasia médullaire.
	10M, 10F	Orale	7,0, 14,0	1 fps	6 sem	7.0 Diminution de la numération leucocytaire/érythrocytaire ^d 14.0 Mortalité, hausse des enzymes hépatiques, diminution pondérale, involution du thymus et hypoplasia médullaire.
Singe/Rhésus	1M, 1F	Orale	4,0-70,0 doses croissantes ^e	1 fps	13 sem	Entérite, diminution de la numération leucocytaire/érythrocytaire, hausse des enzymes hépatiques, involution du thymus et hypoplasia médullaire.
Singe/Rhésus	2M or 2F	Orale	4,0, 10,0	1 fps	13 sem	4.0 Diminution de la numération leucocytaire, hausse des enzymes hépatiques.

a Comme il a été noté dans les études antérieures, les rats affectés ont présenté des signes d'horripilation, une diminution de l'activité ainsi qu'un oedème 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, suivis de 2,0 mg/kg pendant 1 semaine (3,0 mg/kg pendant 4 semaines après sevrage chez 1 animal).

d Hématopoïèse splénique extramédullaire – dose hebdomadaire de 7 mg/kg seulement.

e Doses croissantes allant de 4,0 mg/kg jusqu'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 à 13).

Pouvoir mutagène

Le tartrate de vinorelbine s'est révélé mutagène dans un test du micronoyau effectué sur des cellules de souris ainsi que dans une étude cytogénétique *in vivo* dans laquelle des cellules de la moelle osseuse du hamster chinois ont été examinées. L'effet observé, à savoir la polyploïdie, est un effet que le test de Ames et les essais de mutagenèse sur cellules de lymphome de souris ne détectent pas; ces essais ont donné des résultats équivoques ou négatifs avec le tartrate de vinorelbine.

Reproduction et tératologie

Reproduction

Aucun effet délétère sur les paramètres intéressant les mères ou les foetus n'a été observé dans une étude sur la reproduction visant à déterminer les effets de la vinorelbine sur la fécondité du rat, et dans laquelle du tartrate de vinorelbine a été administré à des mâles pendant 9 semaines, à raison de 1,5 mg/kg par voie intraveineuse une fois par semaine, et une fois par semaine pendant quatre semaines à des femelles.

Tératologie : Le tartrate de vinorelbine s'est révélé embryotoxique aux doses de 1 à 5 mg/kg administrées par voie intraveineuse une fois au cours de la gestation, mais non à la dose de 0,5 mg/kg.

Autres études

Un test d'hémolyse et de floculation des protéines *in vitro* effectué sur du sang humain révèle qu'il est peu probable qu'une solution de tartrate de vinorelbine à 10 mg/mL pose un problème d'hémolyse ou de floculation des protéines en clinique.

L'administration de sulfate de 17-désacétylvinorelbine (un produit de dégradation du tartrate de vinorelbine) lors d'une étude de courte durée a permis d'établir une DL₅₀ de 23,0 mg/kg. Les signes cliniques de toxicité comprenaient un comportement de soumission, la prostration, l'horripilation et des convulsions cloniques. Dans une étude sur le pouvoir mutagène effectuée chez la souris (test du micronoyau), le sulfate de 17-désacétylvinorelbine a produit une augmentation de l'incidence de micronoyaux dans les échantillons cellulaires prélevés 24 ou 48 heures après que les animaux eurent reçu le produit. Le même essai effectué avec du sulfate de 12-bromovinorelbine (une impureté issue du traitement du tartrate de vinorelbine) a donné des résultats négatifs.

Tableau 7 : Tératologie

Animal	Nbre d'animaux /groupe	Voie	Dose (mg/kg) et fréquence posologique	Observations
Souris	10F	IV	0,5, 1,0, 3,0, 5,0 Une dose le 9e jour de la gestation	Embryotoxicité aux doses de 1,0 – 5,0 mg/kg. Foetotoxicité (retard d'ossification) à la dose de 1,0 mg/kg.
Rat	25F	IV	0,10, 0,26, 0,70 Aux 3 jours pendant 2 semaines, puis pendant tout l'accouplement et jusqu'au 7e jour de la gestation	Diminution du gain pondéral et hypertrophie splénique chez les mères ayant reçu 0,70 mg/kg. Anomalies externes et(ou) viscérales chez 4 foetus à 0,10 mg/kg. Anomalies du squelette à toutes les doses.
Rat	35F	IV	0,10, 0,22, 0,50 Les jours 7, 10, 13 et 16 de la gestation	Faible incidence d'anomalies du squelette chez les foetus de la génération F1 du groupe ayant reçu 0,50 mg/kg.
Rat	25F	IV	0,10, 0,32, 1,00 Aux 3 jours à partir du 17e jour de la gestation et jusqu'au 21e jour de l'allaitement	Diminution du gain pondéral chez les nouveau-nés femelles durant la tétée et chez les nouveau-nés mâles jusqu'à l'âge de 7 semaines, à la dose de 1,00 mg/kg seulement. Aucun autre effet délétère n'a été observé.
Lapin	6F	IV	0,10, 0,25, 0,50, 0,75 Les jours 6, 12 et 18 de la gestation	Diminution du poids moyen des foetus et augmentation du nombre de foetus de petite taille, augmentation de l'incidence d'hémorragies de la cochlée des foetus et coloration du cristallin des foetus à 0,75 mg/kg.
Lapin	6F	IV	0,10, 0,25, 0,50, 0,75 Les jours 6, 9, 12, 15 et 18 de la gestation	Diminution du poids des foetus aux doses de 0,25 et 0,50 mg/kg. Embryotoxicité aux doses de 0,50 et 0,75 mg/kg. À la dose de 0,75 mg/kg, le tartrate de vinorelbine s'est révélé toxique pour les mères l'ayant reçu pendant 5 jours, mais non pour celles l'ayant reçu durant 3 jours. Aucun monstre foetal n'a été observé, quelle qu'ait été la dose administrée.
Lapin	15F	IV	0,22, 0,40, 0,70 Les jours 6, 9, 12, 15 et 18 de la gestation 0,70 : Les jours 7, 10, 13 et 16 de la gestation 0,70 : Les jours 8, 11, 14 et 17 de la gestation	À la dose de 0,70 mg/kg, le tartrate de vinorelbine entraîne une toxicité maternelle très importante s'accompagnant de signes cliniques et produisant une diminution de la consommation de nourriture et du poids, des avortements et des décès, ainsi qu'une augmentation de l'incidence d'anomalies externes et viscérales chez les quelques foetus ayant survécu.

RÉFÉRENCES

Manipulation sécuritaire 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 choisis

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. Cortès-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. 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.
26. 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.

27. 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.
28. 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(Suppl 1):17-18.
29. 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.
30. 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.

Date de préparation: Le 21 juillet 2017