

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

**Pr Vinorelbine injectable  
USP**

**Pr Vinorelbine injectable, USP**

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

Solution stérile pour injection

**La solution doit être diluée avant utilisation**

Antinéoplasique

**Fresenius Kabi Canada Ltée**  
165 Galaxy Blvd, bureau 100  
Toronto, ON M9W 0C8

Date de révision :  
19 janvier 2021

N° de contrôle de la présentation : 240438

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	18
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	22
TOXICOLOGIE .....	24
RÉFÉRENCES .....	31
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>34</b>

## Pr VINORELBINE INJECTABLE ET Pr VINORELBINE INJECTABLE, USP

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/teneur	Ensemble des ingrédients non médicamenteux
Intraveineuse	Solution/10 mg de vinorelbine base par mL	Eau pour injection; hydroxyde de sodium pour ajuster le pH (de la Vinorelbine injectable); aucun autre agent de conservation ni additif n'est présent.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP (tartrate de vinorelbine) sont indiquées dans les cas suivants :

- traitement du cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) parvenu à un stade avancé, en monothérapie ou en association.
- traitement des sujets atteints de cancer métastatique du sein chez qui la chimiothérapie standard de première intention, pour les maladies à métastases, a échoué.
- traitement des sujets souffrant de cancer métastatique du sein qui ont rechuté dans les 6 mois après un traitement adjuvant à base d'anthracycline.

**Gériatrie (≥ 65 ans) :** 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 l'expérience clinique recueillie, 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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas été établies.

#### AVERTISSEMENT :

**LA VINORELBINE INJECTABLE ET LA VINORELBINE INJECTABLE, USP (tartrate de vinorelbine) SONT DES MÉDICAMENTS CYTOTOXIQUES RÉSERVÉS 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.**

**Cette préparation doit être administrée par 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 — RÉSERVÉ À LA VOIE INTRAVEINEUSE. FATAL si administré par voie intrathécale. »**

### **CONTRE-INDICATIONS**

- La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP (tartrate de vinorelbine) sont contre-indiquées chez le patient qui présente une hypersensibilité reconnue à cet agent.
- À l'instar des autres alcaloïdes de la pervenche, la Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP sont contre-indiquées chez le patient accusant une granulocytopénie ou une thrombocytopénie iatrogène grave.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

**La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP (tartrate de vinorelbine) sont des agents cytotoxiques réservés 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.**

#### **Généralités**

La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP sont réservées à l'administration par 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 de Vinorelbine injectable et de Vinorelbine injectable, USP 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 de Vinorelbine injectable ou de Vinorelbine injectable, USP, est-il recommandé

d'effectuer une numération globulaire complète avec formule leucocytaire, et d'en évaluer les résultats. La Vinorelbine injectable ou la Vinorelbine injectable, USP ne doivent pas être administrées lorsque le nombre de granulocytes est  $< 1\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>. En présence de granulocytopenie grave, exercer une étroite surveillance afin de déceler tout signe de fièvre ou d'infection (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chaque fois que le médecin envisage l'administration de la Vinorelbine injectable et de la Vinorelbine injectable, USP (tartrate de vinorelbine) il doit évaluer si l'utilité thérapeutique l'emporte sur le risque de manifestations indésirables. La plupart des effets indésirables associés au médicament 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. Le traitement par Vinorelbine injectable ou par Vinorelbine injectable, USP doit être repris avec prudence, et l'on doit rester vigilant face à toute réapparition éventuelle des effets toxiques.

Il faut aviser le patient que, en raison de ses propriétés vésicantes, la Vinorelbine injectable et de la Vinorelbine injectable, USP peuvent entraîner une phlébite ou des lésions par extravasation. Le patient doit en outre savoir que les principaux effets toxiques aigus de la vinorelbine sont liés à la moelle osseuse, notamment la granulocytopenie, qui se traduit par une plus grande vulnérabilité à l'infection et la neuropathie. Il faut demander au patient de signaler immédiatement fièvre ou frissons. La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP ne doivent pas être administrées 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 hématologiques**

La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP doivent être administrées 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 se rétablit d'une chimiothérapie.

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 Vinorelbine injectable ou Vinorelbine injectable, USP (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 la Vinorelbine injectable ou la Vinorelbine injectable, USP à un sujet accusant une lésion ou un dysfonctionnement hépatique grave.

### **Effets neurologiques**

Les patients ayant des antécédents de neuropathie ou ayant une neuropathie préexistante, quelle qu'en soit l'étiologie, doivent être surveillés pour déceler une éventuelle apparition ou aggravation des signes et symptômes de neuropathie alors qu'ils reçoivent de la Vinorelbine injectable ou de la Vinorelbine injectable, USP.

### **Effets ophtalmologiques**

Éviter toute contamination de l'œil par la Vinorelbine injectable ou la Vinorelbine injectable, USP. En cas de contact accidentel, rincer l'œil immédiatement avec une grande quantité de solution pour irrigation (eau ou solution de chlorure de sodium).

### **Radiation**

L'administration de la Vinorelbine injectable ou la Vinorelbine injectable, USP aux patients ayant préalablement subi une radiothérapie peut entraîner une réapparition des effets de l'irradiation (voir EFFETS INDÉSIRABLES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Effets pulmonaires**

De rares cas de difficultés respiratoires aiguës et de bronchospasmes graves ont été signalés suivant l'administration de tartrate de vinorelbine et d'autres alcaloïdes de la pervenche. Ces manifestations étaient surtout observées lorsque l'alcaloïde 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.

### **Sensibilité**

La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP doivent être administrées 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 se rétablit d'une chimiothérapie.

L'administration de la Vinorelbine injectable et de la Vinorelbine injectable, USP aux patients ayant préalablement subi une radiothérapie peut entraîner une réapparition des effets de l'irradiation (voir EFFETS INDÉSIRABLES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **Populations particulières**

**Grossesse :** Aucune étude n'a été effectuée chez des femmes enceintes. On a toutefois démontré le pouvoir embryotoxique et fœtotoxique de la vinorelbine chez l'animal (voir TOXICOLOGIE). La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP ne doivent donc pas être administrées durant la grossesse.

**Allaitement :** On ignore si le médicament est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain et qu'il existe un risque d'effets indésirables graves pour le nourrisson, il est conseillé d'interrompre l'allaitement chez les femmes qui reçoivent un traitement par Vinorelbine injectable ou par Vinorelbine injectable, USP.

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas été établies.

**Gériatrie :** Environ le tiers des sujets ayant participé aux essais cliniques sur le traitement intraveineux par le 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 l'expérience clinique recueillie, 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.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables à un médicament**

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 le tartrate de 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/m<sup>2</sup> par semaine de tartrate de vinorelbine par voie intraveineuse.

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

**Tableau 1 : Résumé des effets indésirables se produisant chez  $\geq 5$  % des 365 patients recevant du tartrate de vinorelbine en monothérapie, effets pouvant être attribués au médicament à l'étude<sup>a,b</sup>**

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
<b>Généraux</b>						
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	0
Douleur abdominale	12	6	1	1	0	0
Douleur thoracique	8	5	1	2	0	0
Phlébite	5	10	0	1	0	0
<b>Appareil digestif</b>						
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
<b>Appareil locomoteur</b>						
Myasthénie	9	5	2	1	< 1	0
<b>Système nerveux</b>						
Paresthésie	20	11	0	1	0	0
Hypoesthésie	11	10	< 1	0	< 1	0
<b>Appareil respiratoire</b>						
Dyspnée	9	3	1	2	1	0
<b>Peau et annexes</b>						
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

<sup>a</sup> Stade basé sur les critères modifiés de l'Institut national du cancer.

<sup>b</sup> 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 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 quelques rares rapports d'infarctus du myocarde qui, toutefois, ne se sont pas révélés indiscutablement attribuables au tartrate de vinorelbine.

### Effets dermatologiques

Une alopécie, 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.

### **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 par 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.

### **Effets hépatiques**

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

### **Effets neurologiques**

L'effet neurotoxique le plus souvent signalé (incidence de 10 à 20 %, voir le 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.

### **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  $\leq 5$  % 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 4 % 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.

## Résultats hématologiques et biologiques anormaux

### 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 %.

**Tableau 2 : 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<sup>a,b</sup>**

Hématologie		CSA (%)		CPNPC (%)			
Granulocytopenie	< 2 000 cellules/mm <sup>3</sup>	96		80			
	< 500 cellules/mm <sup>3</sup>	41		28			
Leucopénie	< 4 000 cellules/mm <sup>3</sup>	99		81			
	< 1 000 cellules/mm <sup>3</sup>	16		12			
Thrombocytopenie	< 100 000 cellules/mm <sup>3</sup>	6		4			
	< 50 000 cellules/mm <sup>3</sup>	< 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

<sup>a</sup> Stade basé sur les critères modifiés de l'Institut national du cancer.

<sup>b</sup> 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 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 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 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.

### **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

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 ont été signalées, notamment anaphylaxie, prurit, urticaire et œdème de Quincke, bouffées congestives, ainsi qu'une réapparition des effets de l'irradiation comme la dermatite et l'œsophagite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Effets cardiovasculaires :** L'hypertension, l'hypotension, la vasodilatation, la tachycardie et l'œdème pulmonaire ont été signalés.

**Effets gastro-intestinaux :** La dysphagie et la mucosite ont été signalées.

**Effets 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.

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

**Effets 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 la 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 du 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**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 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 dermatologiques :** 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.

**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 débilisés, des anomalies électrolytiques comprenant l'hyponatrémie en rapport avec le syndrome d'antidiurèse inappropriée.

**Traitement d'association :** Les patients ayant reçu précédemment le 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 le tartrate de vinorelbine. Le tartrate de vinorelbine peut entraîner des effets de radiosensibilisation avec une radiothérapie antérieure ou concomitante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Interactions médicament-médicament**

Des réactions pulmonaires aiguës ont été signalées suivant l'administration de tartrate de vinorelbine et d'autres alcaloïdes de la pervenche en association avec de la mitomycine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités). On doit donc user de prudence quand on administre la Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP conjointement avec ce médicament.

Bien que la pharmacocinétique de la 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 d'acouphène, est plus élevée avec l'emploi de ces deux produits en association qu'avec l'emploi du tartrate de vinorelbine seul.

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. L'administration de la Vinorelbine injectable et de la Vinorelbine injectable, USP aux patients soumis précédemment ou conjointement à une radiothérapie peut entraîner des effets de radiosensibilisation.

### **Interactions médicament-aliments**

On n'a pas encore établi s'il existe des interactions entre le tartrate de vinorelbine et les aliments.

### **Interactions médicament-herbes médicinales**

On n'a pas encore établi s'il existe des interactions entre le tartrate de vinorelbine et les herbes médicinales.

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

On n'a pas encore établi s'il existe des interactions entre le tartrate de vinorelbine et les épreuves de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

**Cette préparation doit être administrée par voie intraveineuse seulement, par des personnes expérimentées en chimiothérapie anticancéreuse.**

### **Dose recommandée et modification posologique**

La posologie initiale usuelle de la Vinorelbine injectable ou de la Vinorelbine injectable, USP (tartrate de vinorelbine) est de 30 mg/m<sup>2</sup> 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 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 l'administration de la Vinorelbine injectable et de la Vinorelbine injectable, USP. 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 la Vinorelbine injectable et de la Vinorelbine injectable, USP il faut s'assurer que le nombre de granulocytes est  $\geq 1\ 000$  cellules/mm<sup>3</sup>. 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 le tartrate de vinorelbine.

**Tableau 3 : Ajustements posologiques en fonction du nombre de granulocytes**

<b>Nombre de granulocytes (cellules/mm<sup>3</sup>) aux jours de traitement</b>	<b>Dose de tartrate vinorelbine (mg/m<sup>2</sup>)</b>
≥ 1500	30
1000 à 1499	15
< 1000	Ne pas administrer le médicament. Répéter la numération granulocytaire dans 1 semaine. Si le nombre de granulocytes demeure < 1 000 cellules/mm <sup>3</sup> pendant > 3 semaines, interrompre l'administration de la Vinorelbine injectable et de la Vinorelbine injectable, USP.
Remarque : Pour les patients qui, durant le traitement par le 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 de vinorelbine doit être : 22,5 mg/m <sup>2</sup> pour les granulocytes ≥ 1500 cellules/mm <sup>3</sup> 11,25 mg/m <sup>2</sup> pour un nombre de granulocytes allant de 1000 à 1499 cellules/mm <sup>3</sup>	

La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP doivent être administrées avec prudence chez les insuffisants hépatiques. Si une hyperbilirubinémie survient durant le traitement par vinorelbine, ajuster la dose en fonction de la bilirubinémie totale.

### **Administration**

La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP doivent être administrées 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 la Vinorelbine injectable et de la Vinorelbine injectable, USP. 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, contribue 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 de Vinorelbine injectable ou de Vinorelbine injectable, USP. Un contact accidentel de la peau avec le médicament peut donner lieu à des réactions cutanées. On recommande l'utilisation de gants. Si la solution de Vinorelbine injectable ou de Vinorelbine injectable, USP, 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 la Vinorelbine injectable ou la Vinorelbine injectable, USP, il faut aussitôt rincer l'œil à grande eau.

**Préparation en vue de l'administration :**

La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP doivent être diluées dans une seringue ou dans un sac pour injection intraveineuse avec l'une des solutions recommandées. Après sa dilution, la Vinorelbine injectable ou la Vinorelbine injectable, USP 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, consulter la rubrique ci-après.

**Seringue :** La dose de Vinorelbine injectable ou de Vinorelbine injectable, USP calculée doit être diluée à une concentration variant entre 1,5 et 3 mg/mL.

**Sac pour injection i.v. :** La dose de Vinorelbine injectable ou de Vinorelbine injectable, USP calculée doit être diluée à une concentration variant entre 0,5 et 2 mg/mL.

**Solutions reconstituées**

**Seringue :** La Vinorelbine injectable ou la Vinorelbine injectable, USP diluées à une concentration de 1,5 à 3 mg/mL peuvent être administrées au maximum 24 heures après leur préparation si elles sont conservées 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 injectable à 5 %, USP
- Chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP

**Sac pour injection i.v. :** La Vinorelbine injectable ou la Vinorelbine injectable, USP diluées à une concentration de 0,5 à 2 mg/mL peuvent être administrées au maximum 24 heures après leur préparation si elles sont conservées 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 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

Pour tous les produits pour usage parentéral, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, il faut examiner la solution pour injection avant de l'administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, coloration anormale ou fuite. Les solutions troubles, les solutions qui présentent des particules, des précipités ou une coloration anormale, ainsi que les solutions qui fuient ne doivent pas être utilisées. Jeter toute portion inutilisée.

**SURDOSAGE**

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 vinorelbine. Des surdosages impliquant des quantités jusqu'à dix fois la dose recommandée (30 mg/m<sup>2</sup>) 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 de 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

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<sup>++</sup> 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 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 % ± 0,7 % d'une dose intraveineuse de 30 mg/m<sup>2</sup> 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).

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Pédiatrie :** La pharmacocinétique du tartrate de vinorelbine n'a pas été évaluée chez les enfants.

**Gériatrie :** La pharmacocinétique du tartrate de vinorelbine n'a pas été évaluée chez les personnes âgées.

**Sexe :** L'influence du sexe sur la pharmacocinétique du tartrate de vinorelbine n'a pas été établie.

**Race :** L'influence de la race sur la pharmacocinétique du tartrate de vinorelbine n'a pas été établie.

**Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique du tartrate de vinorelbine n'a pas été évaluée en présence d'insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique du tartrate de vinorelbine n'a pas été évaluée en présence d'insuffisance rénale.

**Polymorphisme génétique :** La pharmacocinétique du tartrate de vinorelbine n'a pas été évaluée en présence de polymorphisme génétique.

### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

#### **Recommandations concernant la stabilité et l'entreposage**

Conserver les fioles de Vinorelbine injectable et de Vinorelbine injectable, USP sous réfrigération entre 2 °C et 8 °C dans leur emballage d'origine. Protéger de la lumière et du gel. Fioles à usage unique. Jeter toute portion inutilisée.

La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP se présentent 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 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 et la Vinorelbine injectable, USP si on y observe des particules.

**Seringue :** La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP diluées à une concentration de 1,5 à 3 mg/mL peuvent être administrées au maximum 24 heures après leur préparation si elles sont conservées dans une seringue de polypropylène à une température de

5 °C à 30 °C.

**Sac pour injection i.v. :** La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP diluées à une concentration de 0,5 à 2 mg/mL peuvent être administrées au maximum 24 heures après leur préparation si elles sont conservées dans un sac de polychlorure de vinyle à une température de 5 °C à 30 °C.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Présentation des formes posologiques**

La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP sont présentées en fioles de verre transparent et incolore sous la forme d'une solution de 10 mg/mL de vinorelbine base.

### **Composition**

La Vinorelbine injectable est une solution aqueuse de tartrate de vinorelbine, équivalant à 10 mg de vinorelbine base par millilitre de solution. Aucun agent de conservation ni additif n'est présent dans la solution. La Vinorelbine injectable est une solution transparente, incolore ou jaune pâle dans de l'eau pour injection, USP.

La Vinorelbine injectable, USP est une solution aqueuse de tartrate de vinorelbine, équivalant à 10 mg de vinorelbine base par millilitre de solution. On peut avoir ajusté le pH par l'ajout d'hydroxyde de sodium. Aucun agent de conservation ni additif n'est présent dans la solution. La Vinorelbine injectable, USP est une solution transparente, incolore ou jaune pâle dans de l'eau pour injection, USP.

### **Codes de produit**

Vinorelbine injectable :

CP081101    Volume de 1 mL dans une fiole de 2 mL conditionnée individuellement  
CP081105    Volume de 5 mL dans une fiole de 5 mL conditionnée individuellement

Vinorelbine injectable, USP :

CP211102    Volume de 1 mL dans une fiole de 2 mL conditionnée individuellement  
CP216906    Volume de 5 mL dans une fiole de 6 mL conditionnée individuellement

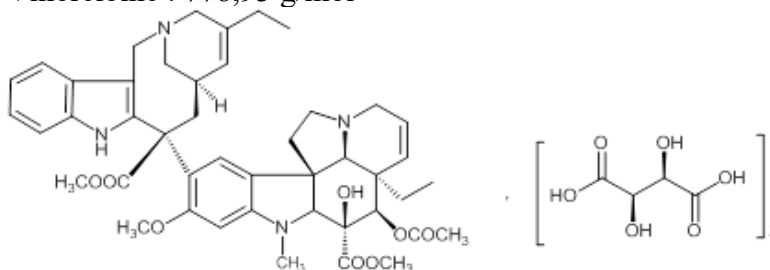
Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

<b>Nom propre :</b>	Tartrate de vinorelbine
<b>Nom chimique :</b>	3',4'-didéhydro-4'-déoxy- C'-norvincaléukoblastine-di-L-tartrate
<b>Formule moléculaire :</b>	$C_{45}H_{54}N_4O_8 \cdot 2C_4H_6O_6$
<b>Masse moléculaire :</b>	Tartrate de vinorelbine : 1079,11 g/mol Vinorelbine : 778,93 g/mol
<b>Formule développée :</b>	



<b>N° de registre des substances chimiques [CAS] :</b>	125317-39-7 (ditartrate de vinorelbine) 71486-22-1 (vinorelbine) 105661-0702 (tartrate de vinorelbine)
--	--

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'alcool, légèrement soluble dans le chlorure de méthylène et insoluble dans le chloroforme. Son pH est de 3,5; ses valeurs pKa<sub>1</sub> et pKa<sub>2</sub> sont respectivement de 5,8 et de 8,2.

## 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 de vinorelbine en monothérapie (à raison de 30 mg/m<sup>2</sup>/semaine), par le tartrate de vinorelbine (30 mg/m<sup>2</sup>/semaine) plus cisplatine (120 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1 et 29, puis toutes les six semaines), et par vindésine (3 mg/m<sup>2</sup>/semaine pendant 7 semaines, puis toutes les deux semaines) plus cisplatine (120 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1 et 29, puis toutes les 6 semaines). Le tartrate de vinorelbine en monothérapie s'est révélé bien toléré et a donné lieu à une survie médiane de 31 semaines et à un taux de réponse de 14 %. L'association 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 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/m<sup>2</sup> par semaine) à un agent témoin, le 5-fluorouracil (5FU) (425 mg/m<sup>2</sup> en bolus intraveineux) plus leucovorine (LV) (20 mg/m<sup>2</sup> en bolus intraveineux), 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/semaine) plus cisplatine (120 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/semaine) au melphalan intraveineux (25 mg/m<sup>2</sup>/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 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 des temps de progression de la maladie, d'échec thérapeutique et de 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 temps 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 melphalan ( $p < 0,001$ ). La survie médiane a été de 35 semaines dans le groupe sous 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 du tartrate de 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/m<sup>2</sup>/semaine) utilisée 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/m<sup>2</sup>/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.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie

#### **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 intrapéritonéaux, intraveineux 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 de la vinorelbine. La vinorelbine a entraîné des effets neurotoxiques chez les rats, après administration aiguë par voie intraveineuse, 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 intraveineuse, 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 cardio-vasculaires et respiratoires du tartrate de vinorelbine intraveineux chez des chiens anesthésiés ont révélé que cette dernière (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 intraveineux par 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 intraveineuse 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 intraveineuse chez des rats. Cet effet, par contre, est survenu avec une dose correspondant à la moitié de la DL<sub>50</sub>.

**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 intraveineuse. 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 intraveineuses 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 montré une propriété anti-agrégation plaquettaire *in vitro*, mais seulement à la concentration très élevée de 1 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 ~ 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 de tartrate de vinorelbine a diminué de façon multiexponentielle, 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 radiomarquée, 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.

## 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 puisqu'aucune différence n'est apparue quant au sexe.



**Tableau 4 : Toxicité aiguë de la vinorelbine**

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

De l'ataxie, des convulsions, 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<sup>e</sup> et 29<sup>e</sup> 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 (intraveineuse) et chez les rats (orale). Les valeurs en mg/kg cumulatives après cinq jours ont été calculées comme suit :

**Tableau 5 : Études de létalité**

Espèce/Souche	Voie	DL <sub>10</sub> (mg/kg)	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	DL <sub>90</sub> (mg/kg)
Souris/CD-1	intraveineuse	31,6	39,8	49,9
Rat/Sprague-Dawley	orale	-	14	-

Des décès ont été enregistrés entre les 6<sup>e</sup> et 23<sup>e</sup> jours chez les souris et entre les 4<sup>e</sup> et 21<sup>e</sup> jours chez les rats, avec des signes cliniques observés d'abord aux 5<sup>e</sup> ou 6<sup>e</sup> 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 DL<sub>50</sub> après une seule dose ou après cinq doses intraveineuses cumulatives sont essentiellement restées les mêmes (36 et 40 mg/kg) et la DL<sub>50</sub> cumulative après cinq doses orales chez le rat a été la même que la DL<sub>50</sub> 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 mg/kg et une dose intraveineuse de 1 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 intraveineuse).

**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 <sup>bre</sup> 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 <sup>a</sup>	5 M, 5 F	intraveineuse	1; 2; 5	1 fois/sem.	9 sem.	1 Baisse des globules blancs/globules rouges, élévation des taux d'enzymes hépatiques, infection, irritation au point d'injection 2 Baisse de la masse corporelle 5 Mortalité
Chien/ Beagle	2 M, 2 F	intraveineuse	0,25; 0,5; 0,75	1 fois/sem.	13 sem.	0,25 Irritation au point d'injection 0,5 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	intraveineuse	0,75; 1; 1,5; 2	1 fois/sem.	29 - 39 sem.	0,75 Baisse des globules blancs/globules rouges, irritation au point d'injection 1,5 Entérite, perte de poids 2 Hypoplasie de la moelle osseuse
	1 M, 1 F	intraveineuse	1	2 fois/sem.	5 sem.	Baisse des globules blancs/globules rouges, perte de poids, involution thymique
	1 M, 1 F	intraveineuse	0,2 - 0,8 dose croissante <sup>b</sup>	5 fois/semaine, 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	intraveineuse	2 - 4 cyclique <sup>c</sup>	1 fois/sem.	4 sem.	Mortalité, entérite, baisse des globules blancs/globules rouges, perte de poids, hypoplasie de la moelle osseuse

**Tableau 6 : Toxicité subchronique/chronique (suite)**

Espèce/ Souche	N <sup>bre</sup> 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 <sup>a</sup>	6 M, 0 F	Orale	5; 10	2 fois/sem.	4 sem.	5 Baisse des globules rouges 10 Mortalité, baisse des globules blancs, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, perte de poids, infections
	6 M, 0 F	Orale	15; 20	1 fois/sem.	4 sem.	15 Mortalité, baisse des globules rouges, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, perte de poids, infections 20 Baisse des globules blancs
Rat/ Sprague- Dawley <sup>a</sup>	10 M, 10 F	Orale	1; 2; 4	Quotidienne	42 jours	2 Augmentation des taux d'enzymes hépatiques 4 Mortalité, baisse des globules blancs/globules rouges, perte de poids, involution thymique, hypoplasie de la moelle osseuse
	10 M, 10 F	Orale	7; 14	1 fois/sem.	6 sem.	7 Baisse des globules blancs/globules rouges <sup>d</sup> 14 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 - 70, croissante <sup>e</sup>	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; 10	1 fois/sem.	13 sem.	4 Baisse des globules blancs, augmentation des taux d'enzymes hépatiques

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 0,2 mg/kg (3 cycles); 0,4 mg/kg (6 cycles); 0,6 mg/kg (3 cycles); 0,8 mg/kg (3 cycles).

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

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

<sup>e</sup> 4 mg/kg portés à 6, 8, 10, 12, 14, 20, 30, 40, 40, 50, 70, 70 (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 pas de déceler 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 tartrate 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 DL<sub>50</sub> de 23 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 du tartrate de vinorelbine) s'est révélé négatif lors du même essai.

**Tableau 7 : Tératologie**

Espèce	N <sup>bre</sup> / groupe	Voie	Dose (mg/kg) et fréquence	Observations liées au médicament
Souris	10 F	intraveineuse	0,5; 1; 3; 5 Une dose au 9 <sup>e</sup> jour de gestation	Embryotoxicité aux doses de 1 - 5 mg/kg. Fœtotoxicité (retard d'ossification) à 1 mg/kg.
Rat	25 F	intraveineuse	0,1; 0,26; 0,7 Tous les 3 jours pendant 2 semaines, puis lors de l'accouplement et jusqu'au 7 <sup>e</sup> jour de gestation	Baisse du gain pondéral et hypersplénomégalie chez les femelles sous 0,7 mg/kg. Anomalies externes et/ou viscérales observées chez 4 fœtus à 0,1 mg/kg. Anomalies du squelette observées chez tous les groupes.
Rat	35 F	intraveineuse	0,1; 0,22; 0,5 Administrée lors des 7 <sup>e</sup> , 10 <sup>e</sup> , 13 <sup>e</sup> et 16 <sup>e</sup> jours	Faible incidence d'anomalies du squelette observées chez les fœtus F <sub>1</sub> au groupe sous 0,5 mg/kg.
Rat	25 F	intraveineuse	0,1; 0,32; 1 Administrée tous les 3 jours à compter du 17 <sup>e</sup> jour de gestation et jusqu'au 21 <sup>e</sup> jour de lactation	Baisse du gain pondéral observé chez les nouveaux-nés femelles durant la lactation et les nouveau-nés mâles jusqu'à l'âge de 7 semaines à la dose de 1 mg/kg seulement. Aucun autre effet délétère observé.
Lapin	6 F	intraveineuse	0,1; 0,25; 0,5; 0,75 Administrée aux 6 <sup>e</sup> , 12 <sup>e</sup> et 18 <sup>e</sup> 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	intraveineuse	0,1; 0,25; 0,5; 0,75 Administrée aux 6 <sup>e</sup> , 9 <sup>e</sup> , 12 <sup>e</sup> , 15 <sup>e</sup> , et 18 <sup>e</sup> jours de gestation	Réduction de la masse fœtale observée dans les groupes sous 0,25 et 0,5 mg/kg. Embryotoxicité observée aux doses de 0,5 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	intraveineuse	0,22; 0,4; 0,7 Administrée aux 6 <sup>e</sup> , 9 <sup>e</sup> , 12 <sup>e</sup> , 15 <sup>e</sup> , 18 <sup>e</sup> jours de gestation 0,7 Administrée aux 7 <sup>e</sup> , 10 <sup>e</sup> , 13 <sup>e</sup> , 16 <sup>e</sup> jours de gestation 0,7 Administrée aux 8 <sup>e</sup> , 11 <sup>e</sup> , 14 <sup>e</sup> et 17 <sup>e</sup> jours de gestation	Le tartrate de vinorelbine a été gravement toxique pour les mères à la dose de 0,7 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. 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 Investing* 1993; 12(Suppl 1):17-18.



29. Weber B, Vogel C, Jones S, et al. A U.S. multicenter phase II trial of Navelbine<sup>®</sup> 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.
31. USP DI<sup>®</sup> System: Editorial Staff: Vinorelbine (Systemic). In: Klasco RK (Ed): USP DI<sup>®</sup> Advice for the Patient<sup>®</sup>. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition Revised 01/07/2003).
32. Monographie de produit de Navelbine<sup>®</sup>. GlaxoSmithKline Inc., Mississauga, Ontario, Canada. 18 octobre 2002.
33. TARTRATE DE VINOURELBINE POUR INJECTION, monographie de produit, Teva Canada Limitée, N° de contrôle de la présentation : 172255, 20 mars 2014.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **Vinorelbine injectable**  
Pr **Vinorelbine injectable, USP**

Ce feuillet est la partie III d'une « monographie de produit » qui a été publiée lorsque la Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP ont été homologuées pour la vente au Canada, et il a été conçu particulièrement à l'intention des consommateurs. Ce feuillet constitue un aperçu et ne vous fournira pas tous les renseignements sur la Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP. Si vous avez des questions au sujet du médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le médecin vous a prescrit la Vinorelbine injectable ou la Vinorelbine injectable, USP afin de traiter votre cancer du poumon et/ou du sein.

Les effets de ce médicament :

La vinorelbine entrave la croissance des cellules en division rapide (comme les cellules cancéreuses) ce qui entraîne à la longue la mort de celles-ci.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP ne doivent pas être utilisées en cas :

- d'allergie au tartrate de vinorelbine, ou
- de granulocytopénie grave (diminution du nombre de globules blancs) ou de thrombocytopénie grave (diminution du nombre de plaquettes; celles-ci participent à la formation des caillots sanguins).

L'ingrédient médicamenteux est :

Tartrate de vinorelbine

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

On peut avoir ajusté le pH par l'ajout d'hydroxyde de sodium. Aucun agent de conservation ni additif n'est présent dans la solution. Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

Vinorelbine injectable, USP : Eau pour injection. Aucun agent de conservation ni additif n'est présent dans la solution. Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

Les formes posologiques sont :

Solution - 10 mg de vinorelbine par mL.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### Mises en garde et précautions importantes

- **La préparation et l'administration de la Vinorelbine injectable et de la Vinorelbine injectable, USP (tartrate de vinorelbine) ne doivent être effectuées que par un professionnel de la santé formé à cet effet.**
- **Chaque administration de la Vinorelbine injectable et de la Vinorelbine injectable, USP doit être précédée d'une prise de sang pour analyse de ses constituants.**
- **Si les résultats de l'analyse ne sont pas satisfaisants, on retardera votre traitement ou on réduira la dose, et d'autres analyses seront effectuées.**

AVANT de recevoir la Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP informez votre médecin ou votre pharmacien :

- Si vous avez une autre maladie, en particulier une infection comme la varicelle (ou si vous y avez été exposé(e) récemment) ou le zona (herpes zoster);
- Si vous prenez des médicaments en vente libre ou vendus sur ordonnance;
- Si vous avez déjà suivi d'autres traitements anticancéreux incluant la prise d'autres médicaments ou une radiothérapie;
- Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. La vinorelbine peut causer des anomalies congénitales si elle est administrée durant la grossesse, ou si l'un ou l'autre des partenaires en reçoit durant la conception;
- Si vous avez l'intention d'allaiter durant le traitement. La vinorelbine peut causer des effets indésirables graves chez le nourrisson;
- Si vous avez déjà eu une réaction allergique ou inhabituelle à la vinorelbine.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mentionnez à votre médecin tous les médicaments que vous prenez, en particulier s'il s'agit de mitomycine, de cisplatine ou de paclitaxel, car il est très important qu'il sache si vous recevez ce type d'agents.

L'administration de tartrate de vinorelbine peut entraîner des effets de radiosensibilisation avec une radiothérapie antérieure ou concomitante.

#### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable, USP sont réservées à l'administration intraveineuse. L'injection doit être pratiquée par des personnes expérimentées en chimiothérapie anticancéreuse.

**Dose habituelle :**

La dose de vinorelbine varie d'un patient à l'autre. Elle est établie en fonction de divers critères, comme la raison pour laquelle le médicament est utilisé, votre taille et l'utilisation ou non d'autres médicaments en concomitance.

**Surdose :**

En cas de surdosage, le médecin mettra fin au traitement et s'occupera de vos symptômes, ce qui pourrait nécessiter l'administration d'un autre traitement médical.

En cas de surdosage, communiquez avec votre médecin, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région.

**Dose oubliée :**

Votre médecin déterminera la fréquence posologique à laquelle vous recevrez ce médicament. Il est important que vous n'omettiez aucune dose. Si vous êtes dans l'impossibilité de vous présenter à un rendez-vous, informez-en votre médecin ou tout autre professionnel de la santé concerné le plus tôt possible.

**PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Tous les médicaments peuvent avoir des effets indésirables. Par conséquent, si vous remarquez des symptômes ou des signes inhabituels, mentionnez-le à votre médecin, peu importe s'ils sont mentionnés ou non ci-dessous.

La liste ci-dessous présente certains des effets indésirables qui ont été observés à la suite de traitements par le tartrate de vinorelbine.

- Constipation, évoluant en de rares occasions vers l'obstruction intestinale.
- Diarrhée.
- Nausées et, occasionnellement, vomissements.
- Troubles respiratoires ou réaction cutanée consécutifs à une allergie.
- Alopécie (perte des cheveux).
- Douleur à la mâchoire.
- Sensation de brûlure et inflammation possibles au point d'injection. Le tartrate de vinorelbine est un produit vésicant (c.-à-d. qui peut causer des vésicules cutanées) et peut causer une phlébite (inflammation d'une veine) ou des lésions en cas d'extravasation (fuite du médicament et/ou de sang dans les tissus avoisinants). Si vous ressentez de la douleur ou éprouvez une sensation de brûlure autour du point d'injection, mentionnez-le immédiatement au professionnel de la santé. Faites de même si vous remarquez une enflure ou tout autre phénomène ou sensation inhabituels.
- Diminution des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes. Les principales manifestations

toxiques du tartrate de vinorelbine sont causées par la toxicité médullaire, en particulier la granulocytopenie (diminution des globules blancs), ce qui augmente la vulnérabilité aux infections. Si vous faites de la fièvre ou avez des frissons, communiquez immédiatement avec votre médecin.

- Neuropathie (suppression de certains réflexes ou altération de la sensibilité tactile).
- Asthénie (absence ou perte de vigueur et d'énergie, faiblesse).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Fièvre, frissons		√	
	Diarrhée et constipation		√	
	Engourdissement du bout des doigts et des orteils		√	
	Douleur		√	
	Enflure		√	
	Brûlure au point d'injection		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors du traitement par Vinorelbine injectable ou par Vinorelbine injectable, USP veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**Déclaration des effets indésirables**

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- En visitant la page Web sur le signalement des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire un signalement en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- En appelant le numéro sans frais -: 1-866-234-2345.

*REMARQUE - : Pour plus d'information sur la manière de prendre en charge vos effets indésirables, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit aucun conseil médical.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver les fioles de Vinorelbine injectable et de Vinorelbine injectable, USP entre 2 °C et 8 °C dans leur emballage d'origine. Protéger de la lumière et du gel. Fioles à dose unique. Jeter toute portion inutilisée.

La Vinorelbine injectable et la Vinorelbine injectable se présentent 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 empêcher l'administration.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Pour plus d'information au sujet de la Vinorelbine injectable et de la Vinorelbine injectable, USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui inclut également les renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>); le site Web du fabricant (<https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/>), ou composer le 1-877-821-7724.

Ce dépliant a été rédigé par :  
**Fresenius Kabi Canada Ltée**  
 165 Galaxy Blvd, bureau 100  
 Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 19 janvier 2021