

Vinorelbine injectable, USP **Antinéoplasique**

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/Teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection intraveineuse	Solution/10 mg de vinorelbine base par mL	Eau pour injection; hydroxyde de sodium pour ajuster le pH; aucun autre agent de conservation ni additif n'est présent.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

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

La 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.

Gériatrie (> 65 ans) : Les données tirées d'études cliniques et l'expérience d'utilisation incitent à penser que l'emploi du produit en gériatrie n'est pas associé à des différences en termes d'innocuité ou d'efficacité; on trouvera donc un bref exposé à ce sujet dans les sections appropriées (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Pédiatrie (≤ 16 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

La Vinorelbine injectable, USP est contre-indiquée chez le patient qui présente une hypersensibilité reconnue à cet agent.

À l'instar des autres alcaloïdes de la pervenche, la vinorelbine est contre-indiquée chez le patient accusant une granulocytopenie ou une thrombocytopenie iatrogène grave.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
<ul style="list-style-type: none"> • La Vinorelbine injectable, USP est un agent cytotoxique réservé à l'usage des médecins expérimentés en chimiothérapie anticancéreuse (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE). • 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 – POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE SEULEMENT. FATAL si administré par voie intrathécale ».

Généralités

La Vinorelbine injectable, USP est réservée à l'administration par voie intraveineuse. En raison de ses propriétés vésicantes modérées, la 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 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.

Chaque fois que le médecin envisage l'administration 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 doit être repris avec prudence, et l'on doit rester vigilant face à toute réapparition éventuelle des effets toxiques.

La vinorelbine doit être administrée 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 vinorelbine aux patients ayant préalablement subi une radiothérapie peut entraîner une réapparition des effets de l'irradiation (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Renseignements à communiquer aux patients

Il faut aviser le patient que, en raison de ses propriétés vésicantes, la vinorelbine peut 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 ne doit pas être administrée 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

On a signalé une faible incidence de décès (1 %) par septicémie neutropénique (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La présence d'une toxicité médullaire osseuse, notamment une granulocytopenie, peut nécessiter une modification de la posologie. Aussi, avant l'administration de chaque dose de vinorelbine, est-il recommandé d'effectuer une numération globulaire complète avec formule leucocytaire, et d'en évaluer les résultats. La vinorelbine ne doit pas être administrée lorsque le nombre de granulocytes est < 1 000 cellules/mm³. En présence de granulocytopenie grave, exercer une étroite surveillance afin de déceler tout signe de fièvre ou d'infection (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Effets hépatiques/biliaires/pancréatiques

Rien ne semble indiquer une amplification du pouvoir toxique de la 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 de la 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 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.

Effets ophtalmologiques

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

Effets pulmonaires

De rares cas de difficultés respiratoires aiguës et de bronchospasmes graves ont été signalés suivant l'administration 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.

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. La vinorelbine ne doit donc pas être administrée 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.

Pédiatrie (≤ 16 ans) : L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans) : Environ le tiers des sujets ayant participé aux essais cliniques sur le traitement intraveineux par 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.

Surveillance et analyses de laboratoire

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 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques, Effets hématologiques**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

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 vinorelbine, en monothérapie, lors de trois essais nord-américains (un essai sur le CPNPC et deux sur le cancer du sein avancé). Les sujets traités pour le cancer du sein pouvaient avoir reçu une chimiothérapie d'appoint dans les deux essais et, dans l'un d'eux, jusqu'à deux traitements antérieurs pour maladie à un stade avancé. La posologie était de 30 mg/m² par semaine de vinorelbine par voie intraveineuse.

Hématologie		CSA (%)	CPNPC (%)
Granulocytopenie	< 2 000 cellules/mm ³	96	80
	< 500 cellules/mm ³	41	28
Leucopenie	< 4 000 cellules/mm ³	99	81
	< 1 000 cellules/mm ³	16	12
Thrombocytopenie	< 100 000 cellules/mm ³	6	4
	< 50 000 cellules/mm ³	< 1	1
Anémie	< 11 g/dL Hgb	87	77
	< 8 g/dL Hgb	14	1
Hospitalisations dues aux complications granulocytopeniques		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 CSA : n = 214	14	9	4	3	3	2
AST CPNPC : n = 133 CSA : n = 213	74	54	7	2	< 1	1

CSA = cancer du sein avancé; CPNPC = cancer pulmonaire non à petites cellules
^a Stade basé sur les critères modifiés de l'Institut national du cancer.
^b Les patients atteints de CPNPC n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieure. La majorité des sujets atteints de cancer du sein avancé avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

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
Général						
Réaction au point d'injection	21	38	1	5	0	0
Asthénie	41	25	8	5	0	0
Douleur	16	15	3	2	0	0
Douleur au point d'injection	18	13	3	1	0	0
Fièvre	19	10	1	0	0	1
Douleur abdominale	12	6	1	1	0	0
Douleur thoracique	8	5	1	2	0	0
Phlébite	5	10	0	1	0	0
Appareil digestif						
Nausées	50	33	3	1	0	0
Constipation	38	28	3	2	0	0
Anorexie	19	16	< 1	2	0	0
Stomatite	16	15	0	0	0	0
Vomissements	23	14	2	1	0	0
Diarrhée	20	13	< 1	1	0	0
Appareil locomoteur						
Myasthénie	9	5	2	1	< 1	0
Système nerveux						
Paresthésie	20	11	0	1	0	0
Hypoesthésie	11	10	< 1	0	< 1	0
Appareil respiratoire						
Dyspnée	9	3	1	2	1	0
Peau et annexes						
Alopécie	12	12	0	1	0	0
Éruptions	5	5	0	0	0	0

CSA = cancer du sein avancé; CPNPC = cancer pulmonaire non à petites cellules
^a Stade basé sur les critères modifiés de l'Institut national du cancer.
^b Les patients atteints de CPNPC n'avaient pas reçu de chimiothérapie antérieure. La majorité des sujets atteints de cancer du sein avancé avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

Effets hématologiques : La granulocytopenie est le principal effet toxique de la vinorelbine ayant exigé une modification de la posologie; cet effet était généralement réversible et ne s'aggravait pas avec le temps. Le nombre de granulocytes atteignait son plus bas niveau entre 7 à 10 jours après l'administration du médicament et il revenait généralement à la normale dans les 7 à 14 jours suivants. Huit pour cent des sujets atteints de CPNPC et 9 % des sujets atteints de CSA ont dû être hospitalisés en raison d'une fièvre et/ou d'une septicémie attribuable à la 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 de la 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 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 dermatologiques : Une alopécie, habituellement bénigne, a été signalée chez seulement 12 % des patients.

La 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 la 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 cardio-vasculaires : 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 cardio-vasculaire ou de tumeur intrathoracique. Il y a eu quelques rares rapports d'infarctus du myocarde qui, toutefois, ne se sont pas révélés indiscutablement attribuables à la 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 $\leq 5\%$ 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 $< 1\%$ dans les deux cas. Le traitement de ces réactions est surtout symptomatique. Celui de la cystite hémorragique consiste à administrer des liquides i.v. pour diurèse forcée et/ou irrigation de la vessie. Pour le traitement du syndrome d'antidiurèse inappropriée, se reporter aux principaux ouvrages de médecine.

Effets observés en pratique clinique

Lors d'une étude randomisée auprès de sujets atteints de CPNPC, 206 sujets ont reçu la vinorelbine en association avec du cisplatine et le même nombre a reçu la vinorelbine en monothérapie. L'incidence des nausées et des vomissements graves a été de 30 % dans le groupe vinorelbine-cisplatine; par comparaison, elle était $< 2\%$ chez les sujets traités par vinorelbine seulement. Le cisplatine n'a pas semblé accroître l'incidence des effets neurotoxiques observés chez les sujets traités par 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 vinorelbine-cisplatine (79 %) qu'avec la vinorelbine en monothérapie (53 %). Les cas de fièvre et d'infection peuvent être accrues 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 de la 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 la 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 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 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 la vinorelbine. Les patients recevant la 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 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 gastro-intestinaux : La dysphagie et la mucosite ont été signalées.

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

Effets pulmonaires : La pneumonie a été signalée.

La vinorelbine peut produire des réactions pulmonaires aiguës et subaiguës. La réaction aiguë ressemble généralement à une réaction allergique et peut répondre aux bronchodilatateurs. Les réactions pulmonaires subaiguës se produisent peu de temps après 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 : Des céphalées ont été signalées, 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 débilisés, des anomalies électrolytiques comprenant l'hyponatémie 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 la vinorelbine. La 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 vinorelbine et d'autres alcaloïdes de la pervenche en association avec de la mitomycine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets pulmonaires**). On doit donc user de prudence quand on administre la vinorelbine 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 de la vinorelbine seule.

Les patients recevant la vinorelbine et le paclitaxel, de façon concomitante ou séquentielle, doivent être surveillés pour déceler tout signe et symptôme de neuropathie. L'administration de vinorelbine aux patients soumis précédemment ou conjointement à une radiothérapie peut entraîner des effets de radiosensibilisation.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les points en matière d'innocuité qu'il faut prendre en considération lors de l'élaboration du schéma posologique en fonction de chaque patient comprennent les suivants :

- la toxicité hématologique;
- l'insuffisance hépatique.

Dose recommandée et modification posologique

La posologie initiale usuelle de la Vinorelbine injectable, USP est de 30 mg/m² une fois par semaine. Il est recommandé d'administrer le médicament par injection intraveineuse sur une période de 6 à 10 minutes. Dans les essais contrôlés, la vinorelbine a été administrée seule 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. En présence d'effets hématoxiques et d'insuffisance hépatique, ajuster la posologie en conséquence.

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

Nombre de granulocytes (cellules/mm ³) aux jours de traitement	Dose de vinorelbine (mg/m ²)
$\geq 1\ 500$	30
1 000 à 1 499	15
$< 1\ 000$	Ne pas administrer le médicament. Répéter la numération granulocytaire dans 1 semaine. Si le nombre de granulocytes demeure $< 1\ 000$ cellules/mm ³ pendant > 3 semaines, interrompre l'administration de la vinorelbine.

Remarque : Pour les patients qui, durant le traitement par 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/m² pour les granulocytes $\geq 1\ 500$ cellules/mm³, 11,25 mg/m² pour un nombre de granulocytes allant de 1 000 à 1 499 cellules/mm³.

La vinorelbine doit être administrée 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 doit être administrée par des personnes expérimentées en chimiothérapie anticancéreuse.

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 – POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE SEULEMENT. FATAL si administré par voie intrathécale ».

Précautions à prendre lors de l'administration :

La vinorelbine doit être administrée par voie intraveineuse. Il est extrêmement important de s'assurer que l'aiguille ou le cathéter intraveineux sont mis en place correctement avant de commencer l'injection de 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 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.

Préparation en vue de l'administration :

La vinorelbine injectable doit être diluée dans une seringue ou dans un sac à injection i.v. avec l'une des solutions recommandées. Après sa dilution, la vinorelbine 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 **Dilution** ci-après.

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

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

Dilution

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

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

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

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

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/m²) ont été signalés. Les effets toxiques qui ont été décrits étaient semblables à ceux qui sont présentés dans la section **EFFETS INDÉSIRABLES**, y compris l'iléus paralytique, la stomatite et l'œsophagite. L'aplasie de la moelle osseuse, la septicémie et la parésie ont également été signalées. Des décès sont survenus par suite d'un surdosage par 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 le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacocinétique

Suivant l'administration par voie intraveineuse, la concentration plasmatique de 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/m² 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**).

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

Conserver les fioles de Vinorelbine injectable, USP entre 2 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 se présente sous la forme d'une solution transparente, incolore ou jaune pâle, mais avec le temps, elle peut prendre une coloration un peu plus foncée, légèrement ambrée. Ce changement de couleur ne doit pas empêcher l'administration. Quand la solution et le contenant le permettent, les médicaments d'usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle qui permettra de déceler la présence de particules ou une coloration anormale avant que le produit ne soit administré. Ne pas administrer la vinorelbine injectable si on y observe des particules.

Seringue : La vinorelbine injectable, diluée à une concentration de 1,5 à 3 mg/mL peut être administrée au maximum 24 heures après sa préparation si elle est conservée dans une seringue de polypropylène à une température de 5 à 30 °C.

Sac à injection i.v. : La vinorelbine injectable, diluée à une concentration de 0,5 à 2 mg/mL peut être administrée au maximum 24 heures après sa préparation si elle est conservée dans un sac de polychlorure de vinyle à une température de 5 à 30 °C.

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.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

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. 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 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, il faut aussitôt rincer l'œil à grande eau.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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 est une solution transparente, incolore ou jaune pâle dans de l'eau pour injection, USP.

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

Codes de produit

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

PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.

Richmond Hill, ON L4B 3P6

☎ 1-877-821-7724