

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 15/11/2019

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

|   |          |
|---|----------|
| Ditartrate de vinorelbine.....            | 13,85 mg |
| quantité correspondant à vinorelbine..... | 10,00 mg |

Pour 1 ml de solution injectable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Navelbine est une solution limpide incolore à légèrement jaune avec un pH compris entre 3,3 et 3,8.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

- cancer du poumon non à petites cellules,
- cancer du sein métastatique.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Voie intraveineuse stricte après dilution appropriée.

L'administration intrathécale de Navelbine peut être fatale.

Instructions pour l'utilisation et la manipulation : voir rubrique 6.6.

Il est recommandé de perfuser Navelbine sur une période de 6 à 10 minutes après dilution dans 20 à 50 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9mg/ml (0,9%) ou de solution injectable de glucose à 5%. L'administration doit toujours être suivie par un rinçage de la veine avec un minimum de 250 ml de soluté physiologique.

En monothérapie, la dose habituelle est de 25 à 30 mg/m<sup>2</sup> administrée à fréquence hebdomadaire.

En polychimiothérapie, la dose habituelle (25 à 30mg/m<sup>2</sup>) est généralement maintenue tandis que la fréquence d'administration est réduite ; par exemple administration à J1 et J5 toutes les 3 semaines ou à J1 et J8 toutes les 3 semaines en fonction du protocole.

#### Mode d'administration

#### Administration chez les personnes âgées :

L'expérience clinique n'a pas permis d'identifier des différences significatives parmi les personnes âgées au regard du taux de réponse bien qu'une sensibilité plus importante chez certains de ces patients ne peut être exclue. L'âge ne modifie pas la pharmacocinétique de la vinorelbine.

#### Administration chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique de Navelbine n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Cependant, par mesure de précaution, il est recommandé de réduire la dose à 20mg/m<sup>2</sup> et d'effectuer une surveillance des paramètres hématologiques chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et 5.2)

### **Administration chez les patients souffrant d'insuffisance rénale :**

L'excrétion rénale étant faible, il n'y a pas de justification pharmacocinétique pour réduire la dose de Navelbine chez des patients insuffisants rénaux.

### **Administration chez les enfants :**

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les enfants ; par conséquent, l'administration de Navelbine est déconseillée (voir rubrique 5.1).

### **4.3. Contre-indications**

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Hypersensibilité connue à la vinorelbine ou à d'autres vinca-alcaloïdes, ou à tout autre constituant de la Navelbine.
- Taux de neutrophiles inférieur à  $1500/\text{mm}^3$  ou infection sévère actuelle ou récente (dans les 2 semaines).
- Taux de plaquettes  $< 100000/\text{mm}^3$ .
- Allaitement (voir rubrique 4.6).

En association avec le vaccin contre la fièvre jaune

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Mises en garde spéciales**

Navelbine doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'usage des chimiothérapies.

L'inhibition du système hématopoïétique étant le principal risque associé à Navelbine, la conduite du traitement doit être effectuée sous contrôle hématologique rigoureux avant toute nouvelle injection (détermination du taux d'hémoglobine, du nombre de leucocytes, neutrophiles et plaquettes le jour de chaque administration du produit).

La toxicité limitante est la neutropénie. Cet effet non cumulatif voit son nadir entre le 7<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour suivant l'administration et est rapidement réversible dans les 5 à 7 jours qui suivent.

Si le taux de neutrophiles est inférieur à  $1500/\text{mm}^3$  et/ou si le nombre de plaquettes inférieur à  $100000/\text{mm}^3$ , l'administration doit être retardée jusqu'à normalisation de ces paramètres.

En cas de signes ou de symptômes évocateurs d'une infection, il faut procéder sans tarder à des examens complémentaires.

#### **Précautions particulières d'emploi**

Une prudence accrue est recommandée chez tous les patients présentant des antécédents de pathologie cardiaque ischémique (voir rubrique 4.8).

La pharmacocinétique de Navelbine n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou modérée. Pour une adaptation de dose chez ce groupe de patients, voir rubrique 4.2.

L'excrétion rénale étant faible, il n'y a pas de justification pharmacocinétique pour réduire la dose de Navelbine chez des patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Navelbine ne doit pas être administré en même temps qu'une radiothérapie dont les champs incluent le foie.

La prise de ce médicament avec un vaccin vivant atténué est déconseillée (pour le vaccin contre la fièvre jaune, voir en contre-indication).

La prudence est recommandée lorsque Navelbine est utilisé en même temps que des inhibiteurs ou inducteurs puissants du cytochrome CYP3A4. Ainsi, la prise de ce médicament avec la phénytoïne, la fosphénytoïne, l'itraconazole, le kétoconazole ou le posaconazole est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Eviter toute contamination accidentelle de l'œil : Risque d'irritation sévère, voire ulcération de la cornée si le produit est projeté sous pression. En cas de contact, lavez immédiatement l'œil à l'aide d'une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).

Une prudence accrue doit être exercée pour les patients de la population japonaise car des cas de pneumopathies interstitielles ont été reportés plus fréquemment au sein de cette population

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

##### **INTERACTIONS COMMUNES A TOUS LES CYTOTOXIQUES**

###### **Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)**

+ **Vaccin contre la fièvre jaune** : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

###### **Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)**

+ **Vaccins vivants atténués (pour le vaccin contre la fièvre jaune, voir associations contre-indiquées)** :

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

+ **Phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne)** :

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne, ou la fosphénytoïne.

###### **Association faisant l'objet d'une précaution d'emploi**

+ **Antivitamines K**

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

+ **Macrolides (clarithromycine, érythromycine, télithromycine)**

Risque de majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par la clarithromycine, l'érythromycine ou la télithromycine. Surveillance clinique et biologique étroite. Eventuellement, utiliser un autre antibiotique.

+ **Cobicistat**

Majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par le cobicistat. Surveillance clinique étroite et adaptation éventuelle de la posologie de l'antimitotique.

###### **Association à prendre en compte**

+ **Immunosuppresseurs (ciclosporine, éverolimus, sirolimus, tacrolimus)** :

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

##### **INTERACTIONS SPECIFIQUES AUX VINCA-ALCALOÏDES**

###### **Association déconseillée (voir rubrique 4.4)**

+ **Itraconazole, posaconazole, kétoconazole** :

Majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique, par diminution de son métabolisme hépatique par l'itraconazole, le kétoconazole ou le posaconazole.

###### **Association faisant l'objet d'une précaution d'emploi**

+ **Inhibiteurs de protéases**

Majoration de la toxicité de l'antimitotique, par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur de protéase. Surveillance clinique étroite et adaptation éventuelle de la posologie de l'antimitotique.

###### **Association à prendre en compte**

#### **+ Mitomycine C :**

Risque de majoration de la toxicité pulmonaire de la mitomycine et des vinca-alcaloïdes (voir rubrique 4.8).

+ Les vinca-alcaloïdes étant reconnus comme des substrats de la glyco-protéine P, et en l'absence d'études spécifiques, des précautions doivent être exercées lors de l'association de la Navelbine avec des modulateurs forts du transport membranaire.

### **INTERACTIONS SPECIFIQUES A LA VINOURELBINE**

Etant donné que le CYP3A4 est principalement impliqué dans le métabolisme de la vinorelbine, l'association avec de puissants inhibiteurs de cette isoenzyme peut augmenter la concentration sanguine de la vinorelbine, et l'association avec de puissants inducteurs de cette isoenzyme peut diminuer la concentration sanguine de la vinorelbine (voir rubrique 4.4).

L'association de Navelbine avec d'autres médicaments connus pour leur toxicité médullaire est susceptible d'aggraver les effets indésirables myélosuppresseifs.

Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique mutuelle lors de l'association de la Navelbine avec le cisplatine lors de plusieurs cycles de traitement. Cependant, l'incidence des granulocytopénies a été supérieure lors de l'association de la Navelbine avec le cisplatine que lors de l'utilisation de la Navelbine en monothérapie.

Lors d'une étude clinique de phase I associant la vinorelbine sous forme intraveineuse et le lapatinib, une augmentation de l'incidence des neutropénies de grade 3/4 a été suggérée. Dans cette étude, la dose recommandée de vinorelbine intraveineuse était de 22.5 mg/m<sup>2</sup> jour 1 et 8 toutes les 3 semaines en association avec 1000 mg de Lapatinib administré quotidiennement. Ce type d'association doit donc être administré avec prudence.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Les données sur l'utilisation de la vinorelbine chez la femme enceinte sont insuffisantes. Dans des études de reproduction conduites chez l'animal, la vinorelbine a été embryotoxique ainsi que tératogène (voir rubrique 5.3). Sur la base des résultats de ces études chez l'animal et de l'action pharmacologique du médicament, il y a un risque potentiel d'anomalies embryonnaires et fœtales.

Durant la grossesse, Navelbine ne doit pas être utilisé, à moins que le bénéfice individuel attendu dépasse manifestement les risques potentiels. Si la grossesse survient durant le traitement, la patiente doit être informée des risques encourus par l'enfant à naître et soigneusement suivie. La possibilité d'un conseil génétique doit aussi être envisagée.

##### **Femmes en âge de procréer**

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement et jusqu'à 3 mois après le traitement.

##### **Allaitement**

L'excrétion de Navelbine dans le lait maternel n'est pas connue. L'excrétion de Navelbine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Un risque durant l'allaitement ne peut être exclu. Par conséquent, l'allaitement doit être arrêté avant de débiter un traitement avec Navelbine (voir rubrique 4.3).

##### **Fertilité**

Les hommes traités avec Navelbine doivent être avertis de ne pas concevoir d'enfant durant le traitement, et a minima jusqu'à 3 mois après le traitement.

Avant tout traitement, il est conseillé d'envisager de conserver le sperme à cause du risque d'infertilité irréversible suite au traitement avec la vinorelbine

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

Aucune étude sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'a été effectuée ; mais sur la base de son profil pharmacodynamique, la vinorelbine n'affecte pas ces activités. Cependant, la prudence est

nécessaire chez les patients traités avec la vinorelbine au regard des effets indésirables liés à ce médicament.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables rapportés comme des cas non isolés sont listés ci-après par Système classe-organe et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), selon la convention de fréquence MedDRA et la classification par système classe-organe.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : dépression médullaire avec neutropénie, anémie, troubles neurologiques, toxicité gastro-intestinale avec nausées, vomissements, stomatites et constipation, élévations transitoires des enzymes hépatiques, alopecie et phlébites locales.

Les effets indésirables additionnels poolés issus de l'expérience post-AMM et des essais cliniques ont été ajoutés selon la classification MedDRA avec une fréquence indéterminée.

Information détaillée :

Les réactions sont décrites selon la classification O.M.S. (grade 1=G1 ; grade 2=G2 ; grade 3=G3 ; grade 4=G4 ; grade 1-4=G1-4 ; grade 1-2=G1-2 ; grade 3-4=G3-4).

#### **Infections et infestations :**

##### **Fréquent :**

- Infection bactérienne, virale ou fongique à différentes localisations (respiratoire, urinaire, gastro-intestinale...) d'intensité légère à modérée et habituellement réversible après un traitement approprié.

##### **Peu fréquent :**

- Sepsis sévère avec parfois défaillance d'autres organes.
- Septicémie.

##### **Très rare :**

- Septicémie compliquée et parfois fatale.

##### **Indéterminé :**

- Neutropénie septique.
- Infection neutropénique G3-4

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

##### **Très fréquent :**

- Dépressions médullaires osseuses entraînant surtout des neutropénies (G3 : 24,3% ; G4 : 27,8 %), réversible dans les 5 à 7 jours et non cumulative dans le temps.
- Anémie (G3-4 : 7,4 %).

##### **Fréquent :**

- Thrombopénie (G3-4 : 2,5 %) rarement sévère.

##### **Indéterminé :**

- Neutropénie fébrile.

- Pancytopénie.
- Leucopénie G1-4.

### **Affections du système immunitaire**

#### **Indéterminé :**

Réactions allergiques systémiques telles qu'anaphylaxie, choc anaphylactique ou réaction de type anaphylactoïde.

### **Affections endocriniennes**

#### **Indéterminé :**

- Sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH).

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition.**

#### **Rare :**

- Hyponatrémie sévère.

#### **Indéterminé :**

- Anorexie.

### **Affections du système nerveux**

#### **Très fréquent :**

- Troubles neurologiques (G3-4 : 2,7 %) incluant l'abolition des réflexes ostéotendineux.
- Après un traitement prolongé, des cas de faiblesse des membres inférieurs ont été rapportés.

#### **Peu fréquent :**

- Paresthésies sévères avec troubles de la sensibilité et/ou moteurs peu fréquentes.

Ces effets sont généralement réversibles.

#### **Indéterminée :**

- Maux de tête
- Vertiges
- Ataxie

### **Affections cardiaques**

#### **Rare :**

Cardiopathies ischémiques (angor, infarctus du myocarde et parfois fatal).

#### **Très rare :**

- Tachycardie, palpitations et troubles du rythme cardiaque.

#### **Indéterminée :**

Insuffisance cardiaque

### **Affections vasculaires**

#### **Peu fréquent :**

- Hypotension, hypertension, bouffées vasomotrices et refroidissement des extrémités.

#### **Rare :**

- Hypotension sévère, collapsus.

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

#### **Peu fréquent :**

- Des états dyspnéiques et un bronchospasme peuvent se produire dans les associations avec Navelbine tout comme les autres vinca-alcaloïdes.

#### **Rare :**

- Pneumopathies interstitielles et parfois fatales.

#### **Indéterminée :**

Toux G1-2

### **Affections gastro-intestinales**

#### **Très fréquent :**

- Stomatite (G1-4 : 15% avec Navelbine en monothérapie).
- Nausées, vomissements (G1-2 : 30.4% et G3-4 : 2.2%) la survenue de nausées et de vomissements peut être diminuée par un traitement anti-émétique.
- La constipation est le principal symptôme (G3-4 : 2,7 %) évoluant rarement jusqu'à l'iléus paralytique avec Navelbine en monothérapie et (G3-4 : 4,1 %) avec Navelbine en association avec d'autres cytotoxiques.

#### **Fréquent :**

- Diarrhée habituellement légère à modérée.

#### **Rare :**

- Iléus paralytique, le traitement peut être repris dès retour à la normale de la motricité intestinale.
- Pancréatite

#### **Indéterminée :**

- Saignements gastro-intestinaux
- Diarrhées sévères

- Douleurs abdominales

### **Affections hépatobiliaires**

#### **Très fréquent :**

- Elévations transitoires des enzymes hépatiques (G1-2) sans symptôme clinique (SGOT 27,6 % et SGPT 29,3%).

#### **Indéterminée :**

- Troubles de la fonction hépatique

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

#### **Très fréquent :**

- Alopecie généralement d'intensité légère (G3-4 : 4.1% en monothérapie).

#### **Rare :**

- Réactions cutanées généralisées.

#### **Indéterminé :**

- Erythrodysesthésie palmo-plantaire.

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

#### **Fréquent :**

- Arthralgie incluant douleur de la mâchoire et myalgie.

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

#### **Très fréquent :**

- Les réactions observées au point d'injection peuvent être des érythèmes, des sensations de brûlures, une décoloration de la veine et des phlébites localisées (G3-4 : 3,7% avec Navelbine en monothérapie).

#### **Fréquent :**

- Asthénie, fatigue, fièvre, douleurs de localisations variées incluant la poitrine et le site de la tumeur ont été observées chez les patients recevant la Navelbine.

#### **Rare :**

- Nécroses locales. Ces effets peuvent être limités par un bon positionnement de l'aiguille ou du cathéter dans la veine ainsi qu'une injection en bolus suivi par un rinçage de la veine.

#### **Indéterminée :**

- Frissons G1-2

### **Investigations :**



#### **Indéterminée :**

- Perte de poids

Pour la forme orale de Navelbine (**Navelbine, capsule molle**) les effets indésirables suivants ont été observés : troubles neuromoteurs, altération du goût, troubles visuels, insomnie, dysphagie, œsophagite, prise de poids, dysurie, autre symptôme génito-urinaire.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr).

#### **4.9. Surdosage**

##### **Symptômes :**

Un surdosage avec Navelbine peut entraîner une hypoplasie médullaire parfois associée à une infection, une fièvre et à un iléus paralytique.

##### **Procédure d'urgence :**

Des mesures générales symptomatiques associées à une transfusion sanguine, l'administration de facteurs de croissance et à un traitement antibiotique à large spectre doivent être mis en place si cela est jugé nécessaire par le médecin.

##### **Antidote :**

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage avec Navelbine.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasique cytotoxique de la famille des vinca-alcaloïdes.  
Code ATC : L01CA04**

##### **(L - Antinéoplasiques et immunomodulateurs)**

Navelbine est un antinéoplasique cytostatique de la famille des Vinca-Alcaloïdes mais à la différence des autres vinca-alcaloïdes, la partie catharantine de vinorelbine a été structurellement modifiée. Au niveau moléculaire, Navelbine agit sur l'équilibre dynamique de la tubuline au sein de l'appareil microtubulaire de la cellule. Navelbine inhibe la polymérisation de la tubuline. Elle agit préférentiellement sur les microtubules mitotiques, et n'affecte les microtubules axonaux qu'à forte concentration. Son pouvoir spiralisant de la tubuline est inférieur à celui de la vincristine.

Navelbine bloque la mitose en phase G2+M et provoque la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante.

La sécurité et l'efficacité de la Navelbine dans la population pédiatrique n'ont pas été établies.

Des données cliniques issues de deux études de phase II, non contrôlées (simple bras) utilisant la vinorelbine injectable chez 33 et 46 patients pédiatriques atteints de tumeurs solides récurrentes incluant des rhabdomyosarcomes, des sarcomes des tissus mous, des sarcomes d'Ewing, des liposarcomes, des sarcomes synoviaux, des fibrosarcomes, des cancers du système nerveux central, des ostéosarcomes, et des neuroblastomes, à des doses de 30 ou 33,75mg/m<sup>2</sup> jour 1 et 8 toutes les 3 semaines, ou 1 fois par semaine pendant 6 semaines toutes les 8 semaines n'a pas démontré d'efficacité clinique significative. Le profil de toxicité était similaire à celui reporté pour les patients adultes (voir rubrique 4.2).

#### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Les paramètres pharmacocinétiques de la vinorelbine ont été évalués dans le sang.

### **Distribution**

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est grand : 21,2 l/kg (extrêmes : 7,5-39,7 l/kg) caractéristique d'une large distribution tissulaire.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (13,5 %). La vinorelbine est fortement liée aux cellules sanguines, en particulier aux plaquettes (78 %).

La pénétration de la vinorelbine dans les tissus pulmonaires est importante, comme en témoigne le rapport moyen des concentrations tissu/sérum, détecté par biopsie chirurgicale pulmonaire qui est supérieur à 300. La vinorelbine n'a pas été détectée au niveau du système nerveux central.

### **Biotransformation**

Tous les métabolites de la vinorelbine sont formés par l'isoforme CYP3A4 des cytochromes P450 à l'exception de la 4-O-déacétyl-vinorelbine qui semble être formée par les carboxylestérases. La 4-O-déacétyl-vinorelbine est le seul métabolite actif et le principal métabolite détecté dans le sang. Le métabolisme de la vinorelbine ne fait intervenir ni glucuroconjugaison, ni sulfoconjugaison.

### **Élimination**

La demi-vie moyenne d'élimination de la vinorelbine est d'environ 40 heures. La clairance totale est élevée :  $0,72 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$  (extrêmes :  $0,32\text{-}1,26 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ ) et proche du débit sanguin hépatique. L'élimination rénale est faible (< 20% de la dose administrée) et se fait essentiellement sous forme inchangée.

L'excrétion biliaire est la voie d'élimination prédominante, sous forme de vinorelbine inchangée qui est le composé majoritaire retrouvé et de ses métabolites.

### **Populations particulières**

#### **Insuffisants rénaux et hépatiques**

Bien que l'impact des dysfonctions rénales sur l'élimination de la vinorelbine n'ait pas été évalué, il n'y a pas lieu de réduire la posologie chez les patients insuffisants rénaux car l'élimination rénale de vinorelbine est faible.

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la vinorelbine a tout d'abord été étudié chez des patients atteints de métastases hépatiques consécutives à un cancer du sein. L'étude concluait qu'une modification de la clairance était observée uniquement lorsque le taux d'envahissement hépatique était supérieur à 75 %. Par ailleurs, une étude de phase I a été menée chez des patients à fonction hépatique altérée : 6 patients en insuffisance modérée (bilirubinémie  $\leq 2$  fois la LSN et taux de transaminases  $\leq 5$  fois la LSN) traités à la dose maximale de 25 mg/m<sup>2</sup> et 8 patients en insuffisance sévère (bilirubinémie > 2 fois la LSN et/ou taux de transaminases > 5 fois la LSN) traités à la dose maximale de 20 mg/m<sup>2</sup>. La clairance totale chez ces patients était similaire à celle des patients à fonction hépatique normale et démontrait que la pharmacocinétique de la vinorelbine n'est pas modifiée en cas d'insuffisance hépatique quel qu'en soit le degré. Cependant, par mesure de précaution, il est recommandé de réduire la posologie à 20mg/m<sup>2</sup> et de surveiller étroitement les paramètres hématologiques chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère.

#### **Personnes âgées**

Une étude effectuée avec Navelbine chez des personnes âgées ( $\geq 70$  ans) souffrant d'un cancer du poumon non à petites cellules a démontré que les paramètres pharmacocinétiques de la vinorelbine n'étaient pas modifiés avec l'âge. Cependant, sachant que les personnes âgées sont fragiles, il est nécessaire d'être prudent lors de l'augmentation des doses de Navelbine (voir rubrique 4.2).

### **Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique**

Une forte corrélation a été établie entre l'exposition sanguine à la vinorelbine et la leucopénie ainsi que la neutropénie.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

#### **Potentiel mutagène et carcinogène**

La vinorelbine induit des dommages chromosomiques mais n'a pas été mutagénique avec le test d'Ames. Il est acquis que Navelbine peut provoquer des effets mutagéniques (induction d'aneuploïdies et de polyploïdies) chez l'homme.

### **Etudes de toxicité sur la reproduction**

Les études de reproduction chez l'animal ont montré que Navelbine induisait une embryofœtotoxicité et des effets tératogènes.

### **Pharmacologie de sécurité**

Aucun effet hémodynamique n'a été décelé chez des chiens recevant de la vinorelbine à la dose maximale tolérée ; seules des perturbations mineures et non significatives de la repolarisation ont été observées, tout comme avec les autres vinca-alcaloïdes.

Aucun effet au niveau du système cardiovasculaire n'a été observé chez des primates recevant des doses répétées de Navelbine durant 39 semaines.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

Navelbine ne doit pas être dilué dans des solutions alcalines (risque de précipitation).

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3. Durée de conservation**

Avant ouverture : 3 ans.

Après dilution de Navelbine dans une solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9%) ou dans une solution injectable de glucose à 5%, la stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée durant 8 jours à température ambiante (20°C +/- 5°C) ou au réfrigérateur (+2°C à +8°C) à l'abri de la lumière, dans un flacon de verre neutre, ou une poche en PVC ou en acétate de vinyle. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation révèlent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre +2°C à +8°C, sauf en cas de dilution réalisées en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C) et à conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière. (Voir rubrique 6.3).

Ne pas congeler.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

1 ml en flacon en verre (type I) fermé par un bouchon en butyl ou chlorobutyl. Le bouchon est recouvert d'une capsule en aluminium ; boîte de 1 et 10 flacons.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

La préparation et l'administration de Navelbine doivent être effectuées par des personnes expérimentées. Lunettes de protections, gants jetables, masque chirurgical jetable et blouse jetable doivent être portés. Les éventuels déversements accidentels ou fuites de produit doivent être épongés.

En cas de contact du produit avec l'œil, faire immédiatement un lavage abondant et prolongé à l'aide d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%. En cas de projection cutanée accidentelle, procéder à un lavage abondant à l'eau puis au savon doux suivi d'un rinçage abondant et prolongé. Une fois préparé, toute surface exposée au produit doit être correctement nettoyée et les mains et visages lavés.

Il n'y a pas d'interaction contenu/contenant entre Navelbine et le flacon de verre neutre, la poche PVC, la poche en acétate de vinyle ou le kit de perfusion avec tube en PVC.

Il est recommandé de perfuser Navelbine sur une courte durée 6 à 10 minutes après dilution dans 20 à 50 ml d'une solution injectable de chlorure de sodium 0,9 % ou dans une solution injectable de glucose 5%. Après administration, la veine doit être correctement rincée à l'aide d'au moins 250 ml de solution isotonique.

Navelbine doit être administré strictement par voie intraveineuse : il est extrêmement important de s'assurer que l'aiguille est correctement introduite dans la veine avant de commencer l'injection. En cas d'extravasation de passage du produit en dehors de la veine (tissu sous cutané) dans le tissu environnant durant l'administration, une importante irritation locale peut survenir. Il convient alors d'interrompre immédiatement l'injection, de rincer la veine avec une solution saline, et d'aspirer le maximum de produit extravasé, la quantité restante doit être administrée par une autre voie veineuse. L'application de chaleur modérée facilite la diffusion du produit et semble réduire le risque de cellulite. En cas d'extravasation, afin de réduire le risque de phlébite, des glucocorticoïdes par IV peuvent être immédiatement administrés. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques.

Avant d'être administrées, les solutions injectables doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une décoloration.

Tout produit inutilisé ou tout déchet doit être éliminé en conformité avec la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **PIERRE FABRE MEDICAMENT**

45, PLACE ABEL GANCE  
92100 BOULOGNE

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 331 903 8 5 : 1 ml en flacon (verre).
- 34009 331 904 4 6 : 1 ml en flacon (verre), boîte de 10.

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 11 avril 1989

Date de dernier renouvellement : 11 avril 2009

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.