

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 12/11/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NAVELBINE 30 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vinorelbine..... 30,00 mg
Sous forme de ditartrate de vinorelbine..... 41,55 mg

Pour une capsule molle.

Excipients à effet notoire : éthanol, sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Capsule molle de couleur rose, marquée N30.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

La NAVELBINE orale est indiquée en monochimiothérapie et en polychimiothérapie dans le traitement du :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

• En monothérapie :

Le schéma d'administration recommandé est le suivant :

Trois premières administrations :

Dose de 60 mg/m² de surface corporelle, administrée une fois par semaine.

Administrations suivantes :

Au-delà de la troisième administration, il est recommandé d'augmenter la dose de NAVELBINE capsule molle à 80mg/m² une fois par semaine, à l'exception des patients dont le nombre de neutrophiles a chuté une fois au-dessous de 500/mm³ ou plus d'une fois entre 500 et 1000/mm³ au cours des trois premières administrations réalisées à la dose de 60 mg/m².

Nombre de neutrophiles lors des 3 premières administrations A 60mg/m ² /semaine	Neutrophiles > 1000	Neutrophiles ≥ 500 et < 1000 (1 épisode)	Neutrophiles ≥ 500 et < 1000 (2 épisodes)	Neutrophiles < 500
Dose recommandée à partir de la 4 ^{ème} administration	80	80	60	60

Modification de dose

Pour toute administration prévue à la dose de 80mg/m², si le nombre de neutrophiles est inférieur à 500/mm³ ou s'il est plus d'une fois compris entre 500 et 1000/mm³, il convient de retarder l'administration

jusqu'à la normalisation de ce paramètre et de réduire la dose de 80 à 60 mg/m² par semaine pour les 3 administrations suivantes.

Nombre de neutrophiles AU DELA DE LA 4 ^{ème} ADMINISTRATION A 80mg/m ² /Semaine	Neutrophiles	Neutrophiles	Neutrophiles	Neutrophiles
	> 1000	≥ 500 et < 1000 (1 épisode)	≥ 500 et < 1000 (2 épisodes)	< 500
Dose recommandée lors de l'administration suivante	80		60	

Il est possible d'augmenter à nouveau la dose de 60 à 80mg/m² par semaine si le nombre de neutrophiles n'est pas inférieur à 500/mm³ ou plus d'une fois compris entre 500 et 1000/mm³ au cours des trois dernières administrations réalisées à 60mg/m², en accord avec le mode d'administration décrit pour les trois premières administrations.

• **En polychimiothérapie, la dose et le schéma thérapeutique seront adaptés selon le protocole de traitement**

Les résultats des essais cliniques démontrent qu'une dose per os de 80 mg/m² correspond à une dose IV de 30 mg/m² et qu'une dose per os de 60 mg/m² correspond à une dose IV de 25 mg/m². Ceci a été la base des protocoles d'association alternant forme IV et orale améliorant le confort du patient.

Pour les protocoles d'association, la dose et le schéma thérapeutique seront adaptés selon le protocole de traitement.

Même pour les patients dont la SC > 2 m², la dose totale ne doit jamais dépasser 120 mg par semaine (posologie à 60 mg/ m²) ou 160 mg par semaine (posologie à 80 mg/ m²).

Administration

Navelbine doit être administré uniquement par voie orale.

Navelbine capsule molle doit être avalée avec de l'eau sans mâcher ni sucer la capsule.

Il est recommandé de prendre la capsule à la fin d'un repas.

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 enfants :

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

Administration chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique :

Navelbine peut être administré à la dose standard de 60mg/m² par semaine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (bilirubine < 1.5 x LSN, et ALAT et/ou ASAT de 1,5 à 2,5 x LSN). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine de 1,5 à 3 x LSN, quel que soit le niveau d'ALAT et d'ASAT), Navelbine doit être administré à une dose de 50mg/m²/semaine. L'administration de Navelbine chez l'insuffisant hépatique sévère n'est pas recommandée car il n'y a pas de données suffisantes pour déterminer la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité de Navelbine dans cette population (voir rubriques 4.4, et 5.2)

Administration chez les patients souffrant 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 (voir rubriques 4.4, 5.2).

Instructions pour l'utilisation et la manipulation de Navelbine orale (voir rubrique 6.6).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la vinorelbine ou à d'autres vinca-alcaloïdes ou à tout autre constituant.
- Pathologie affectant l'absorption de manière importante.

- Antécédent de résection chirurgicale étendue de l'estomac ou de l'intestin grêle.
- Taux de neutrophiles inférieur à $1500/\text{mm}^3$ ou infection sévère actuelle ou récente (dans les 2 semaines).
- Taux de plaquette $< 100000/\text{mm}^3$.
- Patients nécessitant une oxygénothérapie au long cours.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- En association avec le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Navelbine capsule molle doit être prescrite seulement par un médecin qualifié et expérimenté dans l'utilisation de la chimiothérapie disposant d'équipements de suivi des traitements cytotoxiques.

Si le patient mâche ou suce la capsule par erreur, le liquide contenu est irritant. Procéder au rinçage de la bouche avec de l'eau ou, de préférence, du sérum physiologique.

Si la capsule se trouve fendue ou endommagée, son contenu liquide, qui a des propriétés irritantes, pourrait avoir des effets néfastes en cas de contact avec la peau, les muqueuses ou les yeux.

Les capsules endommagées ne doivent pas être avalées et doivent être rapportées au pharmacien ou au médecin afin d'être détruites de manière appropriée.

En cas de contact, faire immédiatement un lavage soigneux avec de l'eau ou, de préférence, du sérum physiologique.

En cas de vomissements dans les quelques heures qui suivent la prise du médicament, ne jamais répéter l'administration de cette dose. Un traitement symptomatique tel que des antagonistes 5HT₃ sétrons (exemple : ondansétron, granisétron) peuvent réduire la fréquence de survenue des vomissements (voir rubrique 4.5).

Navelbine capsule molle présente une incidence plus élevée de nausée ou vomissement que la forme injectable. Un traitement prophylactique anti-émétique est recommandé.

Du fait de la présence de sorbitol, les patients avec un problème héréditaire rare d'intolérance au fructose ne doivent pas utiliser Navelbine capsule molle.

La conduite du traitement doit être effectuée sous contrôle hématologique rigoureux (hémoglobémie, numération des leucocytes, des neutrophiles et des plaquettes seront vérifiées le jour de chaque administration du produit).

Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par dose.

La dose administrée doit être déterminée en fonction du bilan hématologique :

- Si le nombre de neutrophiles est inférieur à $1500/\text{mm}^3$ et/ou si le nombre de plaquettes est inférieur à $100\ 000/\text{mm}^3$, il faut retarder le traitement jusqu'à normalisation de ces paramètres et surveiller le malade, (voir rubrique 4.2).
- En ce qui concerne l'augmentation de la dose de 60 à 80 mg/m^2 par semaine après la troisième administration, se reporter à la rubrique 4.2.
- En ce qui concerne les administrations à la dose de 80 mg/m^2 , si le nombre de neutrophiles est inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou s'il est plus d'une fois compris entre 500 et $1000/\text{mm}^3$, il faut non seulement retarder l'administration mais également réduire la dose à 60 mg/m^2 par semaine. Il est possible d'augmenter à nouveau la dose de 60 à 80 mg/m^2 par semaine, (voir rubrique 4.2).

Au cours des essais cliniques dans lesquels les traitements ont été débutés à la dose de 80 mg/m^2 , quelques patients ont développé des complications à type de neutropénie excessive, incluant les patients avec un statut de performance faible.

Il est donc recommandé de débiter le traitement à la dose de 60 mg/m^2 , puis d'augmenter celle-ci à 80 mg/m^2 si la dose initiale est bien tolérée, comme décrit dans la rubrique 4.2.

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

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)

Précautions particulières d'emploi

Des précautions particulières sont recommandées chez les patients présentant :

- Des antécédents de pathologie cardiaque ischémique (voir rubrique 4.8).
- Un statut de performance faible.

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

Navelbine capsule molle a été étudié chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique aux doses suivantes :

- 60mg/m²/semaine chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère (bilirubine < 1,5 x LSN, et ALAT et/ou ASAT de 1,5 à 2,5 x LSN).
- 50mg/m²/semaine chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine de 1,5 à 3 x LSN, quel que soit le niveau d'ALAT ou d'ASAT).

La sécurité et la pharmacocinétique de la vinorelbine n'ont pas été modifiées chez ces patients aux doses testées.

Navelbine capsule molle n'a pas été étudié chez les patients souffrants d'insuffisance hépatique sévère, ainsi son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 5.2).

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 rubriques 4.2, 5.2).

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

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

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.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de l'association de la Navelbine avec plusieurs autres anti-cancéreux (paclitaxel, docetaxel, capecitabine, et cyclophosphamide oral).

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 la combinaison avec de puissants inducteurs de cette isoenzyme peut diminuer la concentration sanguine de la vinorelbine.

Les anti-émétiques tels que les antagonistes de la 5-HT₃ (exemple : ondansétron, granisétron) n'entraînent pas de modifications de la pharmacocinétique de la Navelbine capsule molle (voir rubrique 4.4).

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/m² 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.

Interaction avec les aliments : l'ingestion simultanée d'aliments ne modifie pas l'exposition à la vinorelbine.

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 une 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

L'incidence globale des effets indésirables a été déterminée à partir d'études cliniques au cours desquelles 316 patients (132 patients atteints de CPNPC et 184 patientes atteintes de cancer du sein) ont reçu le protocole recommandé de Navelbine capsule molle (trois premières administrations à la dose de 60 mg/m²/semaine, suivies d'administrations à la dose de 80 mg/m²/semaine).

Les effets indésirables reportés ont été listés ci-dessous, par système classe-organe et par fréquence. Les effets indésirables additionnels poolés issus de l'expérience post-AMM et des essais cliniques ont été ajoutés en accord avec la classification MedDRA avec la fréquence indéterminée.

Les réactions sont définies comme suit en utilisant les grades de sévérité NCI CTC.

Très fréquent	≥1/10
Fréquent	≥1/100, <1/10
Peu fréquent	≥1/1,000, <1/100
Rare	≥1/10,000, <1/1,000
Très rare	<1/10,000
Indéterminé	Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Les effets indésirables sont décrits 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)

Effets indésirables rapportés avec Navelbine capsule molle

Expérience pré-AMM :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'aplasie médullaire avec neutropénie, anémie et thrombopénie, la toxicité gastro-intestinale avec nausées, vomissements, diarrhée, stomatites et constipation. Fatigue et fièvre sont aussi reportées de façon fréquente.

Expérience post-AMM :

Navelbine Capsule Molle est utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques comme le Cisplatine ou la Capecitabine.

Les systèmes classe-organe les plus impactés lors de l'expérience post-AMM sont les « Affections hématologiques et du système lymphatique », les « Affections gastro-intestinales », et les « Troubles généraux et anomalies au site d'administration ». Ces informations sont cohérentes avec l'expérience pré-AMM.

• Infections et infestations

Très fréquent : Infections bactérienne, virale ou fongiques, sans neutropénie, touchant différents systèmes G1-4: 12.7%; G3-4: 4.4%.

Fréquent : Infections bactérienne, virale ou fongiques résultantes d'une dépression médullaire ou d'une affection immunologique (infections associées à une neutropénie) et souvent réversibles avec un traitement approprié.

Infections associées à une neutropénie G3-4 : 3.5%.

Indéterminé : Neutropénie septique.

Septicémie compliquée et parfois fatale.

Sepsis grave avec parfois défaillance d'autres organes.

Septicémie.

• Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : Dépressions médullaires entraînant surtout des neutropénies G1-4 : 71,5 % ; G3 : 21,8 % ; G4 : 25,9 % ; réversibles et représentant la toxicité dose limitante.

Leucopénie G1-4 : 70.6 % ; G3 : 24.7 % ; G4 : 6 %.

Anémie G1-4 : 67.4 % ; G3-4 : 3.8 %.

Thrombopénie G1-2 : 10.8 %.

Fréquent : Neutropénie de G4 associée avec une fièvre supérieure à 38°C, incluant les neutropénies fébriles 2.8%.

Indéterminé : Thrombocytopénie G3-4.

Pancytopénie.

• Affections Endocriniennes

Indéterminé : Sécrétion Inappropriée de l'Hormone Anti-Diurétique (SIADH).

• Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : Anorexie G 1-2 : 34.5% ; G 3-4 : 4.1%.

Indéterminé : Hyponatrémie sévère.

• Troubles psychiatriques

Fréquent : Insomnie G1-2 : 2.8%.

• Affections du système nerveux central

Très fréquent Troubles neuro-sensitifs (G1-2 : 11.1 %) généralement limités à l'abolition des réflexes ostéotendineux et rarement d'intensité sévère.

Fréquent : Troubles neuromoteurs G1-4 : 9.2% ; G3-4 : 1.3%.

Maux de tête G1-4 : 4.1%, G3-4 : 0.6%.

Vertiges G1-4 : 6% ; G3-4: 0.6%.

Altération du goût G1-2 : 3.8%.

Peu fréquent : Ataxie G3 : 0.3%.

• Affections oculaires

Fréquent : Troubles visuels G1-2 : 1,3 %.

• Affections cardiaques

Peu fréquentes : Insuffisance cardiaque et troubles du rythme cardiaque.

Indéterminé : Infarctus du myocarde chez des patients présentant des antécédents de troubles cardiaques, ou des facteurs de risque.

• Affections vasculaires

Fréquent : Hypertension artérielle G1-4 : 2,5 % ; G3-4 : 0,3 %.

Hypotension G1-4 : 2,2 % ; G3-4 : 0,6 %.

• Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : Dyspnées G1-4 : 2,8 % ; G3-4 : 0,3 %. Toux G1-2 : 2,8 %.

• Affections gastro-intestinales

Très fréquent : Nausées G1-4 : 74,7 % ; G3-4 : 7,3 %.

Vomissements G1-4 : 54,7 % ; G3-4 : 6,3 % ; la survenue de nausées et de vomissements peut être diminuée par un traitement d'appoint (sétrons per os).

Diarrhées G1-4 : 49,7 % ; G3-4 : 5,7 %.

Stomatites G1-4 : 10,4 % ; G3-4 : 0,9 %.

Douleurs abdominales G1-4 : 14,2%.

Constipations G1-4 : 19% ; G3-4 : 0,9%. La prescription de laxatifs peut être appropriée chez les patients ayant des antécédents de constipation et/ou sous traitement concomitant par morphine ou morphino-mimétiques.

Troubles gastriques : G1-4 : 11,7%.

Fréquent : Œsophagites G1-3 : 3,8 % ; G3 : 0,3 %.

Peu fréquent : Iléus paralytiques G3-4 (0,9 %) [Exceptionnellement fatal]. Le traitement peut être recommencé dès retour à la normale de la motricité intestinale.

Indéterminé : Saignement gastro-intestinal.

• Affections hépatobiliaires

Fréquent : Affections hépatiques : G1-2 : 1,3 %.

Indéterminé : élévation transitoire des tests de la fonction hépatique.

• Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Une alopécie G1-2 (29,4 %), généralement légère peut apparaître.

Fréquent : Réactions cutanées G1-2 : 5,7 %.

• Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : Arthralgies, notamment des douleurs de la mâchoire.

Myalgies (G1-4 : 7 % ; G3-4 : 0,3 %).

• Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Dysuries G1-2 : 1,6 %.

Autres symptômes génito-urinaires G1-2 : 1,9 %.

• Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Fatigue/malaise G1-4 : 36,7 % ; G3-4 : 8,5 %.

Fièvre G1-4 : 13,0 % ; G3-4 : 12,1 %.

Fréquents : Douleurs, notamment au site tumoral : G1-4 : 3,8 % ; G3-4 : 0,6 %.

Frissons : G1-2 : 3,8 %.

• Investigations

Très fréquent : Pertes de poids G1-4 : 25 % ; G3-4 : 0,3 %.

Fréquent : Prises de poids G1-2 : 1,3 %.

Pour la forme intraveineuse de Navelbine (**Navelbine, concentré pour injection**) les effets indésirables suivants ont été observés : réactions allergiques systémiques, paresthésies sévères, faiblesse des membres inférieurs, bouffées vasomotrices, refroidissement des extrémités, hypotensions sévères et collapsus, angor, bronchospasme, pneumopathie interstitielle, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire.

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.

4.9. Surdosage

Symptômes :

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

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.

Une surveillance étroite de la fonction hépatique est recommandée.

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 cytotoxique antinéoplasique de la famille des vinca- alcaloïdes mais, à la différence des autres vinca- alcaloïdes, la fraction catharantine de la vinorelbine a été structurellement modifiée. Au niveau moléculaire, elle agit sur l'équilibre dynamique de la tubuline au sein de l'appareil des microtubules 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 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/m² 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.

Absorption

Après administration orale, Navelbine est rapidement absorbée et le T_{max} est atteint en 1,5 à 3 h, avec une concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'environ 130 ng/ml après administration à la dose de 80 mg/m². La biodisponibilité absolue est d'environ 40 % et l'ingestion simultanée d'aliments ne modifie pas l'exposition à la vinorelbine.

La vinorelbine orale administrée aux doses de 60 et de 80 mg/m² se traduit par une exposition sanguine comparable à celle procurée respectivement par des doses de 25 et de 30 mg/m² de la forme intraveineuse.

La variabilité inter-individuelle de l'exposition est équivalente après administration par voie IV et par voie orale.

L'exposition sanguine augmente de manière proportionnelle à la dose pour une dose allant jusqu'à 100mg/m².

Distribution

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

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est important, 21,2 l.kg⁻¹ en moyenne (intervalle 7.5 - 39.7 l.kg⁻¹), ce qui témoigne d'une large distribution dans l'organisme.

La pénétration de la vinorelbine dans les tissus pulmonaires semble importante, comme en témoigne le rapport moyen des concentrations tissu/plasma, détecté par biopsie chirurgicale pulmonaire, qui est supérieur à 300.

La vinorelbine n'a pas été détectée dans le système nerveux central.

Métabolisme

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. Aucun sulfo ou glucurono conjugués n'a été détecté.

Elimination

La demi-vie d'élimination de la vinorelbine est d'environ 40h. La clairance sanguine est élevée, proche du débit sanguin hépatique, et son taux est de $0,72 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ (fourchette : $0,32$ à $1,26 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$).

L'élimination rénale est faible (<5 % de la dose administrée) et c'est principalement le produit inchangé qui est retrouvé. L'excrétion biliaire est la principale voie d'élimination, tant des métabolites que de la vinorelbine inchangée (principal composé retrouvé).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Les effets de l'insuffisance rénale sur l'élimination de la vinorelbine n'ont pas été étudiés. Toutefois, étant donné la faible élimination rénale de la vinorelbine, une réduction des doses n'est pas indiquée en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de la vinorelbine par voie orale n'a pas été modifiée après l'administration de la dose de $60\text{mg/m}^2/\text{semaine}$ lors d'insuffisance hépatique légère (bilirubine < $1,5 \times \text{LSN}$, et ALAT et/ou ASAT de $1,5$ à $2,5 \times \text{LSN}$), et de la dose de $50\text{mg/m}^2/\text{semaine}$ lors d'insuffisance hépatique modérée (bilirubine de $1,5$ à $3 \times \text{LSN}$, quel que soit le niveau d'ALAT ou d'ASAT). Navelbine capsule molle n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, ainsi son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4)

Patients âgés

Une étude de l'administration de vinorelbine per os chez des patients âgés (> 70 ans) atteints de CPNPC a démontré que l'âge n'influence pas la pharmacocinétique de la vinorelbine.

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 entre pharmacocinétique et pharmacodynamie

Une forte corrélation a été mise en évidence entre l'exposition sanguine et la déplétion des leucocytes ou des polymorphonucléaires neutrophiles (PMN).

5.3. Données de sécurité préclinique

Potentiel mutagène et carcinogène

L'interaction de NAVELBINE avec le fuseau achromatique au cours de la mitose peut entraîner une distribution incorrecte des chromosomes. Dans les études animales, NAVELBINE administrée par voie intraveineuse a provoqué une aneuploïdie et une polyploïdie. Il est possible que NAVELBINE puisse également provoquer des effets mutagènes (induction d'une aneuploïdie) chez l'homme.

Les études de carcinogénicité dans lesquelles NAVELBINE a été administrée par voie intraveineuse une fois toutes les deux semaines afin d'éviter les effets toxiques du produit se sont révélées négatives.

Etudes de la reproduction

Dans les études animales de reproduction, NAVELBINE s'est révélée embryofœtot létale et tératogène. La dose sans effet toxique chez le rat a été de $0,26 \text{ mg/kg}$ tous les 3 jours.

Après administration péri ou postnatale chez le rat à une dose de 1,0 mg/kg tous les 3 jours par voie IV, un retard de gain pondéral a été observé dans la descendance jusqu'à la 7^e semaine de vie.

Tolérance pharmacologique

Aucun effet hémodynamique n'a été observé chez des chiens traités à la dose maximale tolérée; seuls des troubles mineurs de la repolarisation, non significatifs, sont apparus comme avec les autres vinca-alcaloïdes testés. Aucun effet sur le système cardio-vasculaire n'a été observé chez des primates traités par des doses répétées de vinorelbine pendant 39 semaines.

Surdosage chez l'animal

Les symptômes du surdosage chez les animaux testés ont consisté en des pertes de poils, comportement anormal (prostration, somnolence), lésions pulmonaires, perte de poids et divers degrés d'aplasie médullaire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Ethanol anhydre
Eau purifiée
Glycérol
Macrogol 400

Enveloppe de la capsule : gélatine, glycérol à 85 pour cent, sorbitol/sorbitanes (ANIDRISORB 85/70), oxyde de fer rouge (E172), dioxyde de titane (E171), triglycérides à chaîne moyenne, PHOSAL 53 MCT (phosphatidylcholine, glycérides, éthanol).

Encre d'impression comestible : E120, hypromellose, propylèneglycol.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver entre +2° C et + 8° C (au réfrigérateur).
Conserver le conditionnement primaire soigneusement fermé.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 capsule sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

NAVELBINE capsule molle doit être avalée avec de l'eau, sans mâcher ni sucer la capsule. Il est recommandé de prendre la capsule à la fin d'un repas.

NAVELBINE capsule molle doit être administrée exclusivement par voie orale.

Pour des raisons de sécurité, toute capsule inutilisée ou endommagée doit être rapportée au prescripteur ou au pharmacien afin d'être détruite conformément à la procédure habituelle en vigueur pour les substances cytotoxiques.

Pour les modalités d'utilisation et de manipulation de Navelbine capsule molle :

Pour ouvrir le conditionnement sécurisé :

- découper la plaquette avec des ciseaux en suivant le trait noir,
- peler doucement le film blanc qui recouvre la plaquette,

- appuyer sur le plastique transparent pour expulser la capsule au travers du feuillet aluminium.
Pour les précautions d'emploi, voir rubrique 4.4.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
45, PLACE ABEL GANCE
92100 BOULOGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 365 949 0 6 : 1 capsule sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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.