

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vinorelbine Accord Healthcare 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 10 mg de vinorelbine (sous forme de tartrate de vinorelbine).  
Chaque flacon de 1 ml contient une quantité totale de 10 mg de vinorelbine (sous forme de tartrate).  
Chaque flacon de 5 ml contient une quantité totale de 50 mg de vinorelbine (sous forme de tartrate).  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion  
Une solution limpide, incolore à jaune clair, exempte de particules visibles.  
pH dans la plage approximative de 3,0 à 4,0 et osmolalité dans la plage approximative de 30 à 40 mOsm/kg.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

La vinorelbine est indiquée chez l'adulte :

- en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique (stade 4) lorsqu'une chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxane a échoué ou est inadéquate.
- dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (stade 3 ou 4).

### 4.2. Posologie et mode d'administration

La vinorelbine doit être administrée sous la direction d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des chimiothérapies.

#### Posologie

Cancer bronchique non à petites cellules.

En monothérapie, la dose habituellement administrée est de 25 à 30 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine. Dans le cadre d'une polychimiothérapie, la dose habituelle (25-30 mg/m<sup>2</sup>) est généralement maintenue, mais la fréquence d'administration est réduite, par ex., jours J1 et J5 toutes les 3 semaines ou jours J1 et J8 toutes les 3 semaines, selon le protocole thérapeutique.

#### Cancer du sein métastatique

La dose habituellement administrée est de 25 à 30 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine.  
Dose maximale tolérée par administration : 35,4 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.  
Dose totale maximale par administration : 60 mg.

#### Sujets âgés :

L'expérience clinique n'a pas permis de déceler de différences significatives chez les patients âgés en ce qui concerne le taux de réponse, même si l'on ne peut pas exclure la possibilité d'une plus grande sensibilité chez certains de ces patients. L'âge ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de la vinorelbine (voir rubrique 5.2).

#### Adaptation de la posologie :

Le métabolisme et la clairance de la vinorelbine sont essentiellement hépatiques : 18,5 % seulement sont excrétés dans l'urine. En l'absence d'une étude prospective établissant un lien entre une altération du métabolisme de la substance active et les effets pharmacodynamiques de celle-ci, il n'est pas possible d'établir des recommandations de réduction de la dose de vinorelbine chez les patients dont la fonction hépatique ou la fonction rénale est diminuée.

#### Patient insuffisant hépatique

La pharmacocinétique de la vinorelbine n'est pas modifiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Néanmoins, par mesure de précaution, il est recommandé d'utiliser une dose réduite de 20 mg/m<sup>2</sup> et de surveiller attentivement les paramètres hématologiques chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Patient insuffisant rénal

Les paramètres pharmacocinétiques ne justifient pas de réduire la dose de vinorelbine chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal.

#### **Population pédiatrique**

La sécurité d'emploi et l'efficacité n'ayant pas été démontrées chez les enfants et les adolescents, l'administration de vinorelbine est déconseillée dans cette population de patients.

#### **Mode d'administration**

**Voie intraveineuse uniquement.** L'administration se fait strictement par injection intraveineuse à travers une ligne de perfusion, après une dilution appropriée.

Le recours à la voie intrathécale est contre-indiqué.

***Pour les instructions sur la dilution du produit avant administration et autre manipulation, voir rubrique 6.6.***

Vinorelbine Accord peut être administré en bolus lent (6-10 minutes) après dilution dans 20-50 ml d'une solution saline normale ou d'une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) ou bien par perfusion de courte durée (20-30 minutes) après dilution dans 125 ml d'une solution saline normale ou d'une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %).

L'administration doit toujours être suivie d'une perfusion d'au moins 250 ml d'une solution saline normale afin de rincer la veine.

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

- Le recours à la voie intrathécale est contre-indiqué.
- Hypersensibilité à la substance active ou aux autres vinca-alcaloïdes ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- nombre de granulocytes neutrophiles < 1500/mm<sup>3</sup> ou infection grave en cours ou récente (dans les 2 dernières semaines) ;
- nombre de plaquettes inférieur à 100 000/mm<sup>3</sup> ;
- allaitement (voir rubrique 4.6) ;
- femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas un moyen de contraception efficace (voir rubrique 4.6) ;
- 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

La vinorelbine doit être administrée sous la direction d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des chimiothérapies.

La vinorelbine doit exclusivement être administrée par voie intraveineuse.

Étant donné que l'inhibition du système hématopoïétique constitue le risque principal associé à l'administration de Vinorelbine Accord, une surveillance attentive des paramètres hématologiques est nécessaire pendant le traitement (détermination des taux d'hémoglobine et des nombres de plaquettes, de neutrophiles et de leucocytes au premier jour de chaque administration).

L'effet indésirable limitant la dose est essentiellement la neutropénie. Cet effet n'est pas cumulatif, son nadir survenant entre 7 et 14 jours après l'administration, et il est rapidement réversible en l'espace de 5 à 7 jours. Si le nombre de neutrophiles est inférieur à 1500/mm<sup>3</sup> et/ou le nombre de plaquettes est inférieur à 100 000/mm<sup>3</sup>, il convient de reporter le traitement à une date ultérieure jusqu'au retour des valeurs à la normale.

Un examen doit être rapidement effectué chez les patients présentant des signes ou symptômes suggérant une infection.

#### Précautions particulières d'utilisation

Une prudence particulière s'impose lorsque ce médicament est prescrit à des patients ayant des antécédents de cardiopathie ischémique (voir rubrique 4.8).

La pharmacocinétique de la vinorelbine n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère. Pour l'adaptation de la posologie chez ce groupe particulier de patients, voir rubrique 4.2.

Étant donné le faible degré de clairance rénale, les paramètres pharmacocinétiques ne justifient pas de réduire la dose de Vinorelbine Accord chez les patients dont la fonction rénale est diminuée. Voir rubrique 4.2.

Vinorelbine Accord ne doit pas être administré de façon concomitante à une radiothérapie lorsque le champ d'irradiation comprend le foie.

Ce médicament est particulièrement contre-indiqué en cas d'administration du vaccin contre la fièvre jaune. L'utilisation concomitante d'autres vaccins vivants atténués est déconseillée.

La prudence est de rigueur en cas d'administration simultanée de Vinorelbine Accord avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5).

L'utilisation concomitante de phénytoïne (et de tous les autres produits cytotoxiques) et d'itraconazole (comme tous les autres vinca alcaloïdes) est déconseillée.

Tout contact avec les yeux doit être strictement évité. Il existe un risque d'irritation sévère, voire d'ulcération cornéenne, si le médicament est pulvérisé sous pression. En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement ceux-ci avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0.9%) et contacter un ophtalmologiste.

Des mesures de précaution appropriées devront être envisagées afin de réduire le risque de bronchospasme, particulièrement en cas d'utilisation concomitante de mitomycine C. Il convient d'indiquer aux patients traités en ambulatoire de contacter un médecin en cas de dyspnée.

Des cas de pneumopathie interstitielle ont été rapportés plus fréquemment dans la population japonaise. Une attention toute particulière s'impose donc chez cette population.

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

##### **Interactions fréquentes avec les produits cytotoxiques :**

Compte tenu du risque accru de thromboses en cas de tumeurs, il est fréquent que les patients atteints reçoivent un traitement anticoagulant. La variabilité intra-individuelle élevée de la capacité de coagulation pendant les maladies et la possibilité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse signifient que si le patient doit recevoir un traitement par anticoagulants oraux, il sera nécessaire d'augmenter la fréquence de suivi de l'INR (rapport normalisé international).

- Associations contre-indiquées

Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie systémique fatale (voir rubrique 4.3).

##### **- Utilisations concomitantes déconseillées**

Vaccin vivants atténués (pour le vaccin contre la fièvre jaune, voir utilisation concomitante contre-indiquée) : risque de maladie systémique potentiellement fatale. Ce risque est plus élevé chez les patients qui sont déjà immunodéprimés en raison d'une maladie sous-jacente. Dans la mesure du possible, il est recommandé d'utiliser des vaccins inactivés (poliomyélite). Voir rubrique 4.4.

Phénytoïne : risque d'exacerbation des crises convulsives en raison de la réduction de l'absorption gastro-intestinale de la phénytoïne causée par le produit cytotoxique ou risque de toxicité accrue ou de diminution de l'efficacité du produit cytotoxique en raison de l'augmentation du métabolisme hépatique provoquée par la phénytoïne.

- Utilisations concomitantes à prendre en considération

Ciclosporine, tacrolimus : immunosuppression excessive, avec risque de lymphoprolifération.

Interactions particulières des vinca-alcaloïdes :

- Utilisations concomitantes déconseillées

Itraconazole : augmentation de la neurotoxicité des vinca-alcaloïdes du fait d'une diminution de leur métabolisme hépatique.

- Utilisations concomitantes à prendre en considération

Mitomycine C : risque accru de bronchospasme et de dyspnée. Quelques cas rares de pneumopathie interstitielle ont été rapportés.

Les vinca-alcaloïdes étant des substrats connus de la P-glycoprotéine et en l'absence d'études spécifiques, la prudence s'impose lorsque Vinorelbine Accord est utilisé en association à des modulateurs puissants de ce transporteur membranaire. L'utilisation concomitante avec des inhibiteurs (par ex. ritonavir, clarithromycine, ciclosporine, vérapamil, quinidine) ou des inducteurs (par ex. voir la liste des inducteurs du CYP3A4) de cette protéine de transport peut modifier la concentration de vinorelbine.

**Interactions particulières de la vinorelbine :**

L'association de Vinorelbine Accord avec d'autres médicaments connus pour entraîner une myélotoxicité peut exacerber les effets indésirables des myélosuppresseurs.

Comme le CYP 3A4 joue un rôle important dans le métabolisme de la vinorelbine, l'association avec des inhibiteurs puissants de cette isoenzyme (par exemple, le kétoconazole, l'itraconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH, l'érythromycine, la clarithromycine, la téli-thromycine, la néfazodone) peut accroître les concentrations sériques de vinorelbine, et l'association à des inducteurs puissants de cette isoenzyme (par exemple, la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, le millepertuis) peut réduire les concentrations sériques de vinorelbine.

Aucune interaction mutuelle entre les paramètres pharmacocinétiques n'a été constatée au cours de divers cycles de traitement par une association de vinorelbine et de cisplatine. Toutefois, l'incidence de la granulocytopenie liée à l'administration de vinorelbine en association au cisplatine est plus élevée que celle liée à l'utilisation de vinorelbine en monothérapie.

Lors d'une étude clinique de phase I, une incidence accrue de la neutropénie de grade 3/4 a été suggérée lorsque la vinorelbine était administrée par voie intraveineuse en association à du lapatinib.

Dans cette étude, la dose recommandée de la présentation intraveineuse de vinorelbine administrée toutes les 3 semaines aux jours J1 et J8 était de 22,5 mg/m<sup>2</sup> lorsque qu'elle était associée à l'administration de 1000 mg par jour de lapatinib. Ce type d'association doit être administré avec prudence.

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

**Grossesse**

On dispose de données insuffisantes sur l'utilisation de la vinorelbine chez la femme enceinte. Les études réalisées chez l'animal ont montré une embryotoxicité et une tératogénicité (voir rubrique 5.3).

Les résultats des études réalisées chez l'animal et l'action pharmacologique du médicament suggèrent que celui-ci est susceptible de provoquer des anomalies congénitales graves lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

La vinorelbine ne doit donc pas être utilisée pendant la grossesse, à moins que le bénéfice individuel attendu ne l'emporte clairement sur les risques potentiels. Les femmes doivent éviter de tomber enceintes pendant leur traitement par la vinorelbine.

Si l'administration de vinorelbine constitue une indication vitale, une consultation médicale concernant le risque d'effets nocifs chez l'enfant doit être effectuée lorsque le traitement est envisagé chez une patiente enceinte.

Si une grossesse survient en cours de traitement, une consultation génétique doit être proposée.

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel génotoxique de la vinorelbine (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par vinorelbine et pendant les 7 mois qui suivent.

Les hommes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par vinorelbine et pendant les 4 mois qui suivent.

### **Allaitement**

On ne sait pas si le produit est excrété dans le lait maternel. L'excrétion de la vinorelbine dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Un risque pour le nourrisson ne pouvant pas être exclu, l'allaitement doit être interrompu avant de commencer le traitement par vinorelbine (voir rubrique 4.3).

### **Fertilité**

La vinorelbine peut avoir des effets génotoxiques. Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités par vinorelbine de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et pendant les 4 mois qui suivent. Il est recommandé de se renseigner sur la conservation du sperme avant le traitement, en raison du risque d'infertilité irréversible lié au traitement par vinorelbine.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés ; toutefois, sur la base de son profil pharmacodynamique, la vinorelbine n'affecte pas ces activités. Les patients traités par vinorelbine doivent néanmoins faire usage de prudence, compte tenu de certains des effets indésirables de ce médicament.

## **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables rapportés plus fréquemment que des cas isolés sont listés ci-après par classe de système-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 ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles), selon la convention de fréquence MedDRA et la classification par système-organe.

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

Les effets indésirables additionnels rapportés après commercialisation ont été ajoutés selon la classification MedDRA avec une *fréquence indéterminée*.

Informations détaillées sur les effets indésirables :

Les effets sont rapportés selon la classification OMS (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 différents endroits du corps (respiratoire, urinaire, gastro-intestinale, etc.) d'intensité légère à modérée et habituellement réversible après un traitement approprié.

*Peu fréquent* : sepsis sévère accompagné parfois d'une autre défaillance viscérale, septicémie.

*Très rare* : septicémie compliquée, parfois fatale.

*Fréquence indéterminée* : septicémie neutropénique, infection neutropénique (G3-4).

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

*Très fréquent* : dépression médullaire entraînant principalement une neutropénie (G3 : 24,3 % ; G4 : 27,8 %) qui est réversible en 5 à 7 jours et qui n'est pas cumulative ; anémie (G3-4 : 7,4 %)

*Fréquent* : thrombopénie (G3-4 : 2,5 %), rarement grave.

*Fréquence indéterminée* : neutropénie fébrile, pancytopenie, leucopénie (G1-4).

### **Affections du système immunitaire :**

*Fréquence indéterminée* : réactions allergiques systémiques, telles que : anaphylaxie, choc anaphylactique ou réactions anaphylactoïdes.

### **Affections endocriniennes :**

*Fréquence indéterminée* : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :**

*Rare* : hyponatrémie sévère

*Fréquence indéterminée* : anorexie

**Affections du système nerveux :**

*Très fréquent* : troubles neurologiques (G3-4 : 2,7 %) incluant la perte des réflexes ostéotendineux. Des cas de faiblesse des membres inférieurs ont été rapportés après une chimiothérapie prolongée.

*Peu fréquent* : paresthésie sévère avec symptômes moteurs et sensoriels. Ces effets sont généralement réversibles.

*Fréquence indéterminée* : céphalées, sensations vertigineuses, ataxie, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

**Affections cardiaques :**

*Rare* : cardiopathie ischémique (angine de poitrine, infarctus du myocarde, parfois fatal).

*Très rare* : tachycardie, palpitations et troubles du rythme cardiaque.

*Fréquence indéterminée* : insuffisance cardiaque

**Affections vasculaires :**

*Peu fréquent* : hypotension artérielle, hypertension artérielle, bouffées vasomotrices et refroidissement périphérique.

*Rare* : hypotension sévère, collapsus.

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :**

*Peu fréquent* : une dyspnée et un bronchospasme peuvent se produire avec le traitement par Vinorelbine Accord, ainsi qu'avec d'autres vinca-alcaloïdes.

*Rare* : des cas de pneumopathie interstitielle, parfois fatals, ont été rapportés.

*Fréquence indéterminée* : toux (G1-2), syndrome de détresse respiratoire aiguë, parfois fatal, embolie pulmonaire.

**Affections gastro-intestinales :**

*Très fréquent* : stomatite (G1-4 : 15 % avec Vinorelbine Accord en monothérapie) ; nausées et vomissements (G1-2 : 30,4 % et G3-4 : 2,2 %) ; un traitement antiémétique peut réduire ces effets ; la constipation est le symptôme principal (G3-4 : 2,7 %), et évolue dans de rares cas vers un iléus paralytique avec Vinorelbine Accord en monothérapie et lorsque Vinorelbine Accord est utilisé en association à d'autres produits de chimiothérapie (G3-4 : 4,1 %).

*Fréquent* : diarrhées, généralement légères à modérées.

*Rare* : iléus paralytique - le traitement peut être redémarré lorsque le transit intestinal reprend son cours normal. Des cas de pancréatite ont été rapportés.

*Fréquence indéterminée* : saignements gastro-intestinaux, diarrhées sévères, douleurs abdominales

**Affections hépatobiliaires :**

*Très fréquent* : augmentations transitoires des taux d'enzymes hépatiques (G1-2), non accompagnées de symptômes cliniques (ASAT 27,6 % et ALAT 29,3 %).

*Fréquence indéterminée* : trouble hépatique.

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

*Très fréquent* : alopecie, généralement légère (G3-4 : 4,1 % avec Vinorelbine Accord en monothérapie).

*Rare* : des réactions cutanées généralisées ont été rapportées avec Vinorelbine Accord.

*Fréquence indéterminée* : syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, hyperpigmentation cutanée (hyperpigmentation supravéineuse serpiginieuse).

**Affections musculo-squelettiques et systémiques :**

*Fréquent* : arthralgie, notamment douleur dans la mâchoire ; myalgie.

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

*Très fréquent* : réactions au point d'injection, notamment : érythème, sensation de brûlure, décoloration des veines et phlébite localisée (G3-4 : 3,7% avec Vinorelbine Accord en monothérapie).

*Fréquent* : asthénie, fatigue, fièvre, des douleurs à différents endroits du corps, notamment des douleurs thoraciques et des douleurs au siège de la tumeur, ont été rapportées par les patients traités par Vinorelbine Accord.

*Rare* : une nécrose localisée a été rapportée. Le positionnement correct de l'aiguille ou du cathéter pour l'administration intraveineuse et une injection en bolus suivie d'un rinçage de la veine peuvent limiter ces effets.

*Fréquence indéterminée* : Frissons (G1-2).

## **Investigations**

*Fréquence indéterminée* : perte de poids.

## **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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9. Surdosage**

### Symptômes

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

### Procédure d'urgence

Des mesures générales symptomatiques associées à une transfusion sanguine et à l'administration d'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 Vinorelbine Accord.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique** : Antinéoplasiques. Alcaloïdes végétaux et autres produits naturels. Vinca-alcaloïdes et analogues  
Code ATC : L01CA04

La vinorelbine est une substance active antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes, mais à la différence des autres vinca-alcaloïdes, la partie catharantine de la vinorelbine a subi une modification structurale. Au niveau moléculaire, elle agit sur l'équilibre dynamique de la tubuline au sein du système microtubulaire de la cellule.

La vinorelbine inhibe la polymérisation de la tubuline et se lie préférentiellement aux microtubules mitotiques, et n'affecte les microtubules axonaux qu'à forte concentration. La spiralisation de la tubuline est induite dans une moindre mesure qu'avec la vincristine. La vinorelbine bloque la mitose en phase G2-M, ce qui entraîne la mort cellulaire pendant l'interphase ou lors de la mitose suivante.

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la vinorelbine dans la population pédiatrique n'ont pas été entièrement établies. Les données cliniques tirées de deux études de phase II utilisant la vinorelbine administrée par voie intraveineuse chez 33 et 46 patients pédiatriques atteints de tumeurs solides récurrentes, notamment des rhabdomyosarcomes, d'autres sarcomes des tissus mous, des fibrosarcomes, des cancers du système nerveux central, des ostéosarcomes et des neuroblastomes, à des doses de 30 à 33,75 mg/m<sup>2</sup> administrées aux jours J1 et J8 toutes les 8 semaines, n'ont pas mis en évidence d'activité clinique significative. Le profil de toxicité était semblable à celui rapporté chez 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 important, et a une valeur moyenne de  $21,2 \text{ l.kg}^{-1}$  (intervalle :  $7,5\text{-}39,7 \text{ l.kg}^{-1}$ ), ce qui est caractéristique d'une importante distribution tissulaire.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible (13,5 %). Par contre le taux de liaison aux cellules sanguines est élevé, 78 % de la quantité totale de vinorelbine liée aux cellules sanguines étant liée aux plaquettes et 4,8 %, aux lymphocytes.

Une évaluation utilisant des biopsies chirurgicales pulmonaires montre une rétention importante de la vinorelbine dans les poumons, à une concentration 300 fois supérieure à la concentration plasmatique. La vinorelbine n'a pas été détectée dans le système nerveux central.

### **Biotransformation**

Tous les métabolites de la vinorelbine proviennent de l'action de l'isoforme CYP3A4 du cytochrome P450, à l'exception de la 4-O-diacétylvinorelbine, qui est probablement obtenue par l'action des carboxylestérases. La 4-O-diacétylvinorelbine est le seul métabolite actif et le principal métabolite détecté dans le sang.

Aucun conjugué sulfoné ou glucuroné n'a été décelé.

### **Élimination**

La demi-vie terminale moyenne de la vinorelbine est d'environ 40 heures. La clairance sanguine est élevée et se rapproche du débit sanguin hépatique. Sa valeur moyenne est de  $0,72 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$  (intervalle :  $0,32\text{-}1,26 \text{ l.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$ ).

La clairance rénale est faible (< 20 % de la dose administrée par voie intraveineuse) et se fait essentiellement sous forme inchangée.

L'excrétion biliaire est la voie d'élimination principale, aussi bien pour les métabolites que pour la vinorelbine inchangée qui est le composé majoritairement récupéré.

## **Populations particulières**

### **Insuffisants rénaux ou hépatiques**

Les effets de l'insuffisance rénale sur la disponibilité de la vinorelbine n'ont pas été évalués.

Cependant, étant donné le faible degré de clairance rénale, il n'est pas nécessaire de réduire la dose en cas d'insuffisance rénale.

Une première étude a rapporté les effets de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la vinorelbine. Cette étude a été menée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein qui présentaient des métastases hépatiques, et a conclu que les modifications de la clairance moyenne de la vinorelbine n'étaient détectées que lorsque l'atteinte hépatique était supérieure à 75 %.

Une étude pharmacocinétique de phase I portant sur la modification de la posologie a été menée chez des patients cancéreux présentant une insuffisance hépatique : 6 patients présentant une insuffisance modérée (taux de bilirubine < 2 x LSN et taux de transaminases < 5 x LSN) traités à la dose maximale de  $25 \text{ mg/m}^2$  et 8 patients présentant une insuffisance sévère (taux de bilirubine > 2 x LSN et/ou taux de transaminases > 5 x LSN) traités à la dose maximale de  $20 \text{ mg/m}^2$ . La clairance moyenne totale dans ces deux sous-groupes de patients était similaire à celle de patients dont la fonction hépatique était normale. Par conséquent, la pharmacocinétique de la vinorelbine n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée ou sévère.

Néanmoins, par mesure de précaution, l'administration d'une dose réduite de  $20 \text{ mg/m}^2$  et une surveillance étroite des paramètres hématologiques sont recommandées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### **Patients âgés :**

Une étude effectuée avec Vinorelbine Accord chez des patients âgés (70 ans ou plus) atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) a montré que la pharmacocinétique de la vinorelbine n'est pas modifiée avec l'âge. Cependant, sachant que les personnes âgées sont fragiles, la prudence s'impose en cas d'augmentation de la dose de Vinorelbine Accord (voir rubrique 4.2).

## **Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique**

Une forte corrélation a été démontrée entre l'exposition sanguine et la neutropénie ou la leucopénie.

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

La toxicité limitante chez l'animal est la dépression médullaire. Lors des études effectuées chez l'animal, la vinorelbine a induit une aneuploïdie et une polyploïdie.

On peut supposer que la vinorelbine peut aussi avoir des effets génotoxiques chez l'homme (induction d'une aneuploïdie et d'une polyploïdie).

Les résultats des études de carcinogénicité chez la souris et le rat ont été négatifs, mais ces études n'ont évalué que des faibles doses.

Lors des études de toxicité pour la reproduction, des effets ont été observés à doses sous-thérapeutiques. Une embryotoxicité et une fœtotoxicité, notamment un retard de croissance intra-utérine et un retard de l'ossification ont été constatés. Une tératogénicité (fusion des vertèbres, côtes absentes) a été observée à des doses toxiques pour la mère. Par ailleurs, la spermatogenèse et la sécrétion de la prostate et des vésicules séminales étaient réduites, mais la fertilité des rats n'était pas diminuée.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

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

Eau pour préparations injectables

### **6.2. Incompatibilités**

- Vinorelbine Accord ne doit pas être dilué dans des solutions alcalines (risque de précipitation).
- Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

### **6.3. Durée de conservation**

Emballage avant ouverture : 2 ans.

#### *Durée de conservation après dilution*

La stabilité physico-chimique pendant l'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après la dilution, sauf si la méthode d'ouverture/de dilution écarte le risque de contamination microbienne.

S'il n'est pas utilisé immédiatement, les temps et les conditions de conservation pendant l'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Ne pas congeler.

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

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C) Ne pas congeler.

Conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

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

Vinorelbine Accord est conditionné dans un flacon en verre transparent de type I avec bouchon en caoutchouc bromobutyle et capsule flip-off en aluminium bleu.

Vinorelbine Accord est disponible en :

Flacon – 1 unité – 1 ml

Flacon – 1 unité – 5 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

La préparation et l'administration de Vinorelbine Accord doivent être effectuées par du personnel expérimenté. Des précautions doivent être prises pour éviter toute exposition au produit des employées enceintes.

Un équipement de protection adéquat, à savoir des lunettes de protections, gants jetables, masque chirurgical jetable et blouse jetable doivent être portés. Les seringues et nécessaires à perfusion doivent être assemblés avec précaution afin d'éviter toute fuite de produit (l'utilisation de raccords Luer Lock est recommandée). Les excréments et les vomissures doivent être manipulés avec prudence.

Les déversements accidentels et fuites de produit doivent être épongés. Tout contact avec les yeux doit être strictement évité. En cas de contact avec les yeux, faire immédiatement un lavage avec une solution saline normale. Une fois le produit préparé, toute surface exposée à celui-ci doit être soigneusement nettoyée, et les mains et le visage lavés. Il n'y a pas d'incompatibilité entre Vinorelbine Accord et les flacons en verre transparent, les poches à perfusion en PVC ou en acétate de vinyle, ni les nécessaires à perfusion comportant des tubulures en PVC. Vinorelbine Accord peut être administré en bolus lent (6-10 minutes) après dilution dans 20-50 ml d'une solution saline normale ou d'une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) ou par perfusion de courte durée (20-30 minutes) après dilution dans 125 ml d'une solution saline normale ou d'une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %). L'administration doit toujours être suivie d'une perfusion d'au moins 250 ml d'une solution saline normale afin de rincer la veine.

Vinorelbine Accord doit exclusivement être administré par voie intraveineuse. Il est très important de veiller à ce que la canule soit correctement introduite dans la veine avant de commencer l'injection.

En cas de passage de Vinorelbine Accord dans le tissu environnant pendant l'administration intraveineuse, une irritation importante peut se produire. Il convient alors d'interrompre l'injection et de rincer la veine avec une solution saline normale, puis d'administrer le reste de la dose dans une autre veine. En cas d'extravasation, il est possible d'administrer des glucocorticoïdes par voie intraveineuse afin de réduire le risque de phlébite.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Pays-Bas

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

Vinorelbine Accord Healthcare 10 mg/ml solution à diluer pour perfusion :

BE502862 (flacon de 1 ml)

BE502871 (flacon de 5 ml)

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

24/11/2016

**10. DATE DE MISE À JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 03/2025