

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VINORELBINE MEDAC 20 mg, capsule molle

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Vinorelbine..... 20 mg
sous forme de tartrate de vinorelbine

Pour une capsule molle.

Excipients à effet notoire :

Chaque capsule molle de 20 mg vinorelbine contient 10,54 mg de sorbitol.

Chaque capsule molle de 20 mg vinorelbine contient 5 mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle

Capsule molle ovale de couleur brun clair mesurant 9,0 mm x 7,0 mm portant la mention « 20 » imprimée à l'encre noire sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).

Cancer du sein avancé.

4.2. Posologie et mode d'administration

Adultes

- **En monothérapie :**

Le schéma posologique recommandé est :

Trois premières administrations

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

Administrations suivantes

Au-delà de la troisième administration, il est recommandé d'augmenter la dose de VINORELBINE MEDAC à 80 mg/m² une fois par semaine, sauf chez les patients dont le nombre de neutrophiles a chuté en dessous de 500/mm³ une fois ou entre 500 et 1 000/mm³ plusieurs fois au cours des trois premières administrations à la dose de 60 mg/m².

Nombre de neutrophiles pendant les 3 premières administrations à la dose de 60 mg/m ² /semaine	Neutrophiles > 1 000	Neutrophiles ≥ 500 et < 1 000 (1 épisode)	Neutrophiles ≥ 500 et < 1 000 (2 épisodes)	Neutrophiles < 500
Dose recommandée à partir de la 4 ^e administration	80	80	60	60

Modification de dose

Pour toute administration programmée à la dose de 80 mg/m², si le nombre de neutrophiles est inférieur à 500/mm³ ou s'il est plusieurs fois compris entre 500 et 1 000/mm³, l'administration doit être différée jusqu'à la récupération et la dose doit être réduite de 80 à 60 mg/m² par semaine lors des 3 administrations suivantes.

Nombre de neutrophiles au-delà de la 4 ^e administration à la dose de 80 mg/m ² /semaine	Neutrophiles > 1 000	Neutrophiles ≥ 500 et < 1 000 (1 épisode)	Neutrophiles ≥ 500 et < 1 000 (2 épisodes)	Neutrophiles < 500
	Dose recommandée à partir de l'administration suivante	80		60

Il est possible de ré-augmenter la dose de 60 à 80 mg/m² par semaine si le nombre de neutrophiles n'a pas chuté en dessous de 500/mm³ ou s'il n'était pas plusieurs fois compris entre 500 et 1 000/mm³ au cours des 3 administrations à la dose de 60 mg/m², conformément aux règles définies ci-dessus pour les 3 premières administrations.

- **Pour les traitements en association (polychimiothérapie), la dose et le schéma posologique doivent être adaptés au protocole thérapeutique.**

Selon les études cliniques, il a été démontré que la dose orale de 80 mg/m² correspond à la dose de 30 mg/m² de la forme IV et que la dose orale de 60 mg/m² correspond à la dose de 25 mg/m² de la forme IV.

Cela a été la base des traitements en association alternant les formes IV et orale, ce qui améliore la commodité pour le patient.

Pour les traitements en association, la dose et le schéma posologique doivent être adaptés au protocole thérapeutique.

Même chez les patients dont la Surface Corporelle (SC) est ≥ 2 m², la dose totale ne doit jamais excéder 120 mg par semaine à la dose de 60 mg/m² et 160 mg par semaine à la dose de 80 mg/m².

Populations particulières

Sujets âgés

L'expérience clinique n'a pas montré de différences significatives chez les patients âgés en termes de taux de réponse, bien qu'une plus grande sensibilité chez certains de ces patients ne puisse être exclue. L'âge ne modifie pas la pharmacocinétique de la vinorelbine (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies et l'administration n'est donc pas recommandée (voir rubrique 5.1).

Insuffisance hépatique

La vinorelbine peut être administrée à la dose standard de 60 mg/m² par semaine chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine < 1,5 x LSN et ALAT et/ou ASAT de 1,5 à 2,5 x LSN). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine de 1,5 à 3 x LSN, quels que soient les taux d'ALAT et d'ASAT), VINOELBINE MEDAC doit être administré à la dose de 50 mg/m² par semaine. L'administration de vinorelbine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée car les données dans cette population sont insuffisantes pour permettre de déterminer la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

L'élimination par voie rénale étant mineure, il n'y a pas de justification pharmacocinétique pour réduire la dose de VINOELBINE MEDAC chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

VINORELBINE MEDAC doit être pris strictement par voie orale.

Les capsules de VINORELBINE MEDAC doivent être avalées avec de l'eau ; elles ne doivent pas être mâchées ou sucées car le liquide à l'intérieur est un irritant et peut avoir des effets nocifs s'il entre en contact avec la peau, les yeux ou les muqueuses. Il est recommandé de prendre la capsule au cours d'un repas léger.

Des instructions spécifiques doivent être suivies lors de l'administration de la vinorelbine (voir rubrique 6.6).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la vinorelbine, aux autres vinca-alcaloïdes ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladie modifiant significativement l'absorption.
- Antécédents de résection chirurgicale étendue de l'estomac ou de l'intestin grêle.
- Nombre de neutrophiles $< 1\,500/\text{mm}^3$ ou infection sévère en cours ou récente (au cours des 2 semaines précédentes).
- Nombre de plaquettes $< 100\,000/\text{mm}^3$.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Nécessité d'une oxygénothérapie au long cours.
- En association avec un vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

VINORELBINE MEDAC, capsule molle, doit être prescrit par un médecin expérimenté dans l'utilisation des chimiothérapies, avec des équipements pour la surveillance des traitements par des médicaments cytotoxiques.

Si le patient mâche ou suce la capsule par erreur, le liquide est un irritant. Procéder à un rinçage de la bouche avec de l'eau ou de préférence avec une solution saline standard.

Si la capsule est fendue ou endommagée, le contenu liquide est un irritant et peut donc provoquer des lésions en cas de contact avec la peau, les muqueuses ou les yeux. Les capsules endommagées ne doivent pas être prises et doivent être rapportées à la pharmacie ou au médecin afin qu'elles soient détruites correctement. En cas de contact, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau ou de préférence avec une solution saline standard.

En cas de vomissements dans les heures suivant la prise du médicament, ne jamais répéter l'administration de cette dose. Un traitement symptomatique, par exemple par des antagonistes des récepteurs 5HT₃ (par exemple ondansétron, granisétron) peut réduire la fréquence des vomissements (voir rubrique 4.5).

La vinorelbine sous forme de capsule molle est associée à une incidence plus élevée de nausées et vomissements que la formulation IV. Une prophylaxie par des antiémétiques est recommandée.

Du fait de la teneur en sorbitol, les patients présentant une rare intolérance héréditaire au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Ce médicament contient 5 mg d'alcool (éthanol) par capsule molle de 20 mg, équivalent à 2,85 %. La quantité par dose de 20 mg de ce médicament équivaut à moins de 1 mL de bière ou 1 mL de vin.

La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Une surveillance étroite des paramètres hématologiques doit être réalisée pendant le traitement (détermination du taux d'hémoglobine et numération des leucocytes, des neutrophiles et des plaquettes le jour de chaque administration).

La posologie doit être déterminée en fonction du statut hématologique.

- En cas de nombre de neutrophiles inférieur à $1\,500/\text{mm}^3$ et/ou de plaquettes inférieur à $100\,000/\text{mm}^3$, le traitement doit être différé jusqu'à la récupération.

- Pour l'augmentation de la dose de 60 à 80 mg/m² par semaine après la troisième administration, voir la rubrique 4.2.
- Pour les administrations à la dose de 80 mg/m², si le nombre de neutrophiles est inférieur à 500/mm³ ou s'il est plusieurs fois compris entre 500 et 1 000/mm³, il convient non seulement de différer l'administration, mais également de réduire la dose à 60 mg/m² par semaine. Il est possible de réaugmenter la dose de 60 à 80 mg/m² par semaine, voir rubrique 4.2.

Au cours des essais cliniques dans lesquelles le traitement était instauré à la dose de 80 mg/m², quelques patients ont développé des complications liées à une neutropénie excessive, notamment les patients ayant un indice de performance médiocre. Par conséquent, il est recommandé d'instaurer le traitement à la dose de 60 mg/m² et de l'augmenter à 80 mg/m² si la dose initiale est tolérée, comme il est décrit à la rubrique 4.2.

Si le patient présente des signes ou symptômes évocateurs d'une infection, des investigations doivent être effectuées sans délai.

Précautions particulières d'emploi

Des précautions particulières s'imposent en cas de prescription chez des patients

- ayant des antécédents de cardiopathie ischémique (voir rubrique 4.8) ;
- ayant un indice de performance médiocre.

La vinorelbine ne doit pas être administrée en même temps qu'une radiothérapie si le champ d'irradiation comprend le foie.

Ce médicament est particulièrement contre-indiqué en association avec un vaccin contre la fièvre jaune et son utilisation concomitante avec d'autres vaccins vivants atténués n'est pas recommandée. La prudence s'impose en cas d'association de VINORELBINE MEDAC, capsule molle et d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 (voir rubrique 4.5) et son association avec la phénytoïne (comme pour tous les médicaments cytotoxiques) et avec l'itraconazole (comme pour tous les vinca-alkaloïdes) n'est pas recommandée.

VINORELBINE MEDAC capsule molle, a été étudié aux dosages suivants chez les patients présentant une insuffisance hépatique :

- 60 mg/m² chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine < 1,5 x LSN et ALAT et/ou ASAT de 1,5 à 2,5 x LSN) ;
- 50 mg/m² chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine de 1,5 à 3 x LSN, quels que soient les taux d'ALAT et d'ASAT).

Aux dosages testés, la sécurité et la pharmacocinétique de la vinorelbine n'étaient pas modifiées chez ces patients. Les capsules molles de vinorelbine n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, l'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée (voir rubriques 4.1 et 5.2).

L'excrétion rénale étant faible, il n'y a pas de justification pharmacocinétique pour réduire la dose de VINORELBINE MEDAC, capsule molle chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.1 et 5.2).

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

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

Du fait de l'augmentation du risque thrombotique en cas de maladies malignes, l'utilisation d'un traitement anticoagulant est fréquente. S'il est décidé de traiter le patient par des anticoagulants oraux, la variabilité intra individuelle élevée de la coagulabilité au cours des maladies et la possibilité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse nécessitent une augmentation de la fréquence des contrôles de l'INR (rapport normalisé international).

Associations contre indiquées :

Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée fatale.

Associations déconseillées :

Vaccins vivants atténués (pour le vaccin contre la fièvre jaune, voir « Associations contre indiquées ») : risque de maladie vaccinale généralisée, éventuellement fatale. Ce risque est majoré chez les patients qui présentent déjà une immunosuppression due à la maladie sous-jacente. Il est recommandé d'utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Phénytoïne : risque d'exacerbation des convulsions en raison de la diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne causée par les médicaments cytotoxiques ou de perte d'efficacité des médicaments cytotoxiques en raison de l'augmentation du métabolisme hépatique causée par la phénytoïne.

Associations à prendre en compte :

Ciclosporine, tacrolimus : immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Interactions spécifiques aux vinca-alcaloïdes :

Associations déconseillées :

Itraconazole : augmentation de la neurotoxicité des vinca alcaloïdes due à la diminution de leur métabolisme hépatique.

Associations à prendre en compte :

Micomycine C : augmentation du risque de bronchospasme et de dyspnée ; dans de rares cas, une pneumopathie interstitielle a été observée.

Les vinca alcaloïdes étant des substrats connus de la glycoprotéine P, et en l'absence d'études spécifiques, des précautions s'imposent en cas d'association de VINORELBINE MEDAC, capsule molle avec des modulateurs puissants de ce transporteur membranaire.

Interactions spécifiques à la vinorelbine

L'association de VINORELBINE MEDAC, capsule molle avec d'autres médicaments présentant une toxicité la moelle osseuse est susceptible d'exacerber les effets indésirables myélosuppresseurs.

Il ne se produit pas d'interactions pharmacocinétiques mutuelles en cas d'association de la vinorelbine avec le cisplatine pendant plusieurs cycles de traitement. Cependant, l'incidence des granulopénies avec l'association de vinorelbine et de cisplatine était plus élevée que celle observée avec la vinorelbine en monothérapie.

Il n'a pas été observé d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives lors de l'association de VINORELBINE MEDAC, capsule molle avec plusieurs autres agents de chimiothérapie (paclitaxel, docétaxel, capécitabine et cyclophosphamide oral).

Le métabolisme de la vinorelbine faisant intervenir principalement le CYP3A4, l'association avec des inhibiteurs puissants de cette isoenzyme (par exemple kétoconazole, itraconazole) peut augmenter les concentrations sanguines de la vinorelbine, et l'association avec des inducteurs puissants de cette isoenzyme (par exemple rifampicine, phénytoïne) peut diminuer les concentrations sanguines de la vinorelbine.

Les médicaments antiémétiques tels que les antagonistes des récepteurs 5HT₃ (par exemple ondansétron, granisétron) ne modifient pas la pharmacocinétique de VINORELBINE MEDAC, capsule molle (voir rubrique 4.4).

Une étude clinique de phase I a laissé entrevoir une augmentation de l'incidence des neutropénies de grades 3/4 lorsque la vinorelbine par voie intraveineuse était associée au lapatinib. Dans cette étude, la dose recommandée de la forme intraveineuse de vinorelbine administrée le jour 1 et le jour 8 toutes les 3 semaines était de 22,5 mg/m² en association avec le lapatinib 1 000 mg par jour. Ce type d'association doit être administré avec précaution.

Les aliments ne modifient pas la pharmacocinétique de la vinorelbine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la vinorelbine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une embryotoxicité et une tératogénicité (voir rubrique 5.3). Sur la base des résultats des études effectuées chez l'animal et de l'action pharmacologique du médicament, il existe un risque potentiel d'anomalies embryonnaires et fœtales.

La vinorelbine ne doit donc pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si le bénéfice individuel attendu est nettement supérieur aux risques potentiels. En cas de grossesse survenant pendant le traitement, la patiente doit être informée des risques pour l'enfant à naître et étroitement surveillée. La possibilité d'une consultation de conseil génétique doit être envisagée.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 7 mois après l'arrêt du traitement.

Allaitement

On ne sait pas si la vinorelbine est excrétée dans le lait maternel.

L'excrétion de la vinorelbine dans le lait n'a pas été étudiée dans les études effectuées chez l'animal.

Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu ; par conséquent, l'allaitement doit être interrompu avant le début du traitement par VINOURELBINE MEDAC, capsule molle (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il est recommandé aux hommes traités par VINOURELBINE MEDAC, capsule molle de ne pas concevoir pendant le traitement et pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.3). Avant le traitement, les hommes doivent se faire conseiller sur la conservation du sperme en raison de la possibilité d'infertilité irréversible à la suite du traitement par la vinorelbine.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés, mais sur la base de son profil pharmacodynamique, la vinorelbine n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Cependant, la prudence est nécessaire chez les patients traités par la vinorelbine en raison de certains effets indésirables du médicament (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

La fréquence globale des effets indésirables rapportés a été déterminée à partir des études cliniques menées chez 316 patients (132 patients présentant un cancer bronchique non à petites cellules et 184 patients présentant un cancer du sein) qui ont reçu le schéma posologique recommandé de vinorelbine, capsule molle (trois premières administrations à la dose de 60 mg/m²/semaine, suivies de 80 mg/m²/semaine).

Les effets indésirables rapportés sont présentés ci-dessous par systèmes classe-organe et par fréquence.

Les effets indésirables additionnels poolés rapportés depuis la commercialisation et dans les essais cliniques ont été ajoutés conformément à la classification MedDRA dans la catégorie Fréquence indéterminée.

Les effets indésirables sont décrits selon les critères de toxicité communs du NCI CTC.

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

Effets indésirables rapportés avec VINOURELBINE MEDAC, capsule molle :

Avant la mise sur le marché :

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une myélosuppression avec neutropénie, anémie et thrombopénie, et une toxicité gastro-intestinale avec nausées, vomissements, diarrhée, stomatite et constipation. Une fatigue et une fièvre ont également été rapportées très fréquemment.

Depuis la commercialisation :

VINOURELBINE MEDAC, capsule molle est utilisé en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments de chimiothérapie ou thérapies ciblées tels que le cisplatine ou la capécitabine.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés depuis la commercialisation impliquaient les classes de systèmes d'organes suivantes : « Affections hématologiques et du système lymphatique »,

« Affections gastro-intestinales » et « Troubles généraux et anomalies au site d'administration ». Ces données concordent avec l'expérience avant la mise sur le marché.

<u>Infections et infestations</u>	
Très fréquent :	Infections bactériennes, virales ou fongiques de différents sites sans neutropénie, grades 1 à 4 : 12,7 % ; grades 3 et 4 : 4,4 %.
Fréquent :	Infections bactériennes, virales ou fongiques résultant d'une dépression de la moelle osseuse et/ou d'une immunodépression (infections neutropéniques), généralement réversibles avec un traitement approprié. Infections neutropéniques, grades 3 et 4 : 3,5 %.
Fréquence indéterminée :	Sepsis neutropénique. Septicémie compliquée et parfois d'issue fatale. Sepsis sévère avec parfois défaillance d'autres organes. Septicémie.
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	
Très fréquent :	Dépression de la moelle osseuse entraînant principalement des neutropénies, grades 1 à 4 : 71,5 % ; grade 3 : 21,8 % ; grade 4 : 25,9 % ; elle est réversible et constitue la toxicité dose-limitante. Leucopénie, grades 1 à 4 : 70,6 % ; grade 3 : 24,7 % ; grade 4 : 6 %. Anémie, grades 1 à 4 : 67,4 % ; grades 3 et 4 : 3,8%. Thrombopénie, grades 1 et 2 : 10,8 %.
Fréquent :	Neutropénie de grade 4 avec fièvre supérieure à 38 °C, incluant neutropénie fébrile : 2,8 %.
Fréquence indéterminée :	Thrombocytopénie grades 3 et 4. Pancytopénie.
<u>Affections endocriniennes</u>	
Fréquence indéterminée :	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u>	
Très fréquent :	Anorexie, grades 1 et 2 : 34,5 % ; grades 3 et 4 : 4,1 %.
Fréquence indéterminée :	Hyponatrémie sévère.
<u>Affections psychiatriques</u>	
Fréquent :	Insomnie, grades 1 et 2 : 2,8 %.
<u>Affections du système nerveux</u>	
Très fréquent :	Troubles neurosensitifs, grades 1 et 2 : 11,1 %. Ils étaient généralement limités à la perte des réflexes ostéotendineux et étaient rarement d'intensité sévère
Fréquent :	Troubles neuromoteurs, grades 1 à 4 : 9,2 % ; grades 3 et 4 : 1,3 %. Céphalée : grades 1 à 4 : 4,1 % ; grades 3 et 4 : 0,6 %. Sensation vertigineuse : grades 1 à 4 : 6 % ; grades 3 et 4 : 0,6 %. Désordres du goût : grades 1 et 2 : 3,8 %.

Peu fréquent :	Ataxie, grade 3 : 0,3 %.
Fréquence indéterminée :	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
<u>Affections oculaires</u>	
Fréquent :	Défauts visuels, grades 1 et 2 : 1,3 %.
<u>Affections cardiaques</u>	
Peu fréquent :	Insuffisance cardiaque, dysrythmie cardiaque.
Fréquence indéterminée :	Infarctus du myocarde chez les patients ayant des antécédents cardiaques ou des facteurs de risque cardiaque.
<u>Affections vasculaires</u>	
Fréquent :	Hypertension artérielle, grades 1 à 4 : 2,5 % ; grades 3 et 4 : 0,3 %. Hypotension artérielle, grades 1 à 4 : 2,2 % ; grades 3 et 4 : 0,6 %.
<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>	
Fréquent :	Dyspnée, grades 1 à 4 : 2,8 % ; grades 3 et 4 : 0,3 %. Toux : grades 1 et 2 : 2,8 %.
Fréquence indéterminée :	Embolie pulmonaire
<u>Affections gastro-intestinales</u>	
Très fréquent :	Nausée, grades 1 à 4 : 74,7 % ; grades 3 et 4 : 7,3 %. Vomissement, grades 1 à 4 : 54,7 % ; grades 3 et 4 : 6,3 % ; un traitement symptomatique (par exemple sétrons par voie orale) peut diminuer la survenue de nausées et vomissements. Diarrhée, grades 1 à 4 : 49,7 % ; grades 3 et 4 : 5,7 %. Stomatite, grades 1 à 4 : 10,4 % ; grades 3 et 4 : 0,9 %. Douleur abdominale : grades 1 à 4 : 14,2 %. Constipation, grades 1 à 4 : 19 % ; grades 3 et 4 : 0,9%. La prescription de laxatifs peut être appropriée chez les patients ayant des antécédents de constipation et/ou recevant un traitement concomitant par morphine ou morphinomimétiques. Troubles gastriques : grades 1 à 4 : 11,7 %.
Fréquent :	Œsophagite, grades 1 à 3 : 3,8 % ; grade 3 : 0,3 %. Dysphagie : grades 1 et 2 : 2,3 %.
Peu fréquent :	Iléus paralytique, grades 3 et 4 : 0,9 % [d'issue fatale dans des cas exceptionnels]. Le traitement peut être repris après récupération de la motilité intestinale normale.
Fréquence indéterminée :	Saignement gastro-intestinal.
<u>Affections hépatobiliaires</u>	
Fréquent :	Troubles hépatiques : grades 1 et 2 : 1,3 %.
Fréquence indéterminée :	Élévations transitoires des tests hépatiques.

<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	
Très fréquent :	Une alopecie, généralement d'intensité légère (grades 1 et 2 : 29,4 %) peut survenir.
Fréquent :	Réactions cutanées, grades 1 et 2 : 5,7 %.
<u>Affections musculo-squelettiques et systémiques</u>	
Fréquent :	Arthralgie, incluant douleur de la mâchoire. Myalgie, grades 1 à 4 : 7 % ; grades 3 et 4 : 0,3 %.
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>	
Fréquent :	Dysurie, grades 1 et 2 : 1,6 %. Autres symptômes génito-urinaires, grades 1 et 2 : 1,9 %.
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	
Très fréquent :	Fatigue/malaise, grades 1 à 4 : 36,7 % ; grades 3 et 4 : 8,5 %. Fièvre, grades 1 à 4 : 13,0 % ; grades 3 et 4 : 12,1 %.
Fréquent :	Douleur, incluant douleur au site tumoral, grades 1 à 4 : 3,8 % ; grades 3 et 4 : 0,6 %. Frissons : grades 1 et 2 : 3,8 %.
<u>Investigations</u>	
Très fréquent :	Amaigrissement, grades 1 à 4 : 25 % ; grades 3 et 4 : 0,3 %.
Fréquent :	Prise de poids, grades 1 et 2 : 1,3 %.

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés avec la formulation intraveineuse de vinorelbine : réactions allergiques systémiques, paresthésies sévères, faiblesse des membres inférieurs, troubles du rythme cardiaque, bouffées congestives, froideur des extrémités, collapsus, angor, bronchospasme, pneumopathie interstitielle, pancréatite, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë.

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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Symptômes

Un surdosage de VINOELBINE MEDAC, capsule molle peut provoquer une hypoplasie de la moelle osseuse entraînant parfois une infection, fièvre, un iléus paralytique et des troubles hépatiques.

Traitement d'urgence

Les mesures de soutien générales jugées nécessaires par le médecin, associées à une transfusion sanguine, à l'administration de facteurs de croissance et à une antibiothérapie à large spectre, doivent être mises en place. Une surveillance étroite de la fonction hépatique est recommandée.

Antidote

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de VINOELBINE MEDAC, capsule molle.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vinca-alcaloïdes et analogues, Code ATC : L01CA04.

Mécanisme d'action

La vinorelbine est un médicament antinéoplasique de la classe des vinca-alcaloïdes, mais contrairement à tous les autres vinca-alcaloïdes, la fraction catharantine de la vinorelbine a été structurellement modifiée.

Au niveau moléculaire, la vinorelbine agit sur l'équilibre dynamique de la tubuline dans le système microtubulaire de la cellule. Elle inhibe la polymérisation de la tubuline et se lie préférentiellement aux fuseaux mitotiques, en n'agissant sur les microtubules axonaux qu'à des concentrations élevées. L'induction de la spiralisation de la tubuline est inférieure à celle induite par la vincristine.

La vinorelbine inhibe la mitose à la phase G2-M, ce qui provoque la mort cellulaire pendant l'interphase ou lors de la mitose suivante.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de VINOURELBINE MEDAC chez les enfants et adolescents n'ont pas été établies. Les données cliniques de deux études de phase II en un seul bras menées chez 33 et 46 enfants et adolescents présentant des tumeurs solides récidivantes, incluant rhabdomyosarcome, autres sarcomes des tissu mous, sarcome d'Ewing, liposarcome, sarcome synovial, fibrosarcome, cancer du système nerveux central, ostéosarcome, neuroblastome, dans lesquelles la vinorelbine intraveineuse était administrée aux doses de 30 à 33,75 mg/m² le jour 1 et le jour 8 toutes les trois semaines, ou une fois par semaine pendant six semaines toutes les huit semaines, n'a pas montré d'activité clinique significative. Le profil de toxicité était comparable 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.

Absorption

Après administration orale, la vinorelbine est absorbée rapidement et le T_{max} est de 1,5 à 3 heure(s), avec une concentration sanguine maximale (C_{max}) d'environ 130 ng/mL après administration d'une 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.

Les doses orales de 60 mg/m² et 80 mg/m² de vinorelbine confèrent une exposition sanguine comparable à celle atteinte avec les doses de respectivement 25 mg/m² et 30 mg/m² de la formulation intraveineuse.

L'exposition sanguine à la vinorelbine augmente de façon proportionnelle à la dose jusqu'à la dose de 100 mg/m².

La variabilité interindividuelle de l'exposition est comparable après administration par voie IV et orale.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est élevé, en moyenne de 21,1 L.kg⁻¹ (plage : 7,5 à 39,7 L.kg⁻¹), ce qui indique une distribution tissulaire étendue.

La 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, selon l'analyse des pièces de biopsie pulmonaire ayant montré des concentrations allant jusqu'à 300 fois la concentration sérique. La vinorelbine n'est pas détectée dans le système nerveux central.

Biotransformation

La formation de tous les métabolites de la vinorelbine fait intervenir l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, à l'exception de la 4-O-désacétylvinorelbine, dont la formation est probablement catalysée par des carboxylestérases. La 4-O-désacétylvinorelbine est le seul métabolite actif et le principal métabolite détecté dans le sang.

Il n'est pas détecté de sulfoconjugués ou de glucuroconjugués.

Élimination

La demi-vie terminale moyenne de la vinorelbine est d'environ 40 heures. La clairance sanguine est élevée, proche du débit sanguin hépatique, et est de 0,72 L/h/kg (plage : 0,32 à 1,26 L/h/kg).

L'élimination rénale est faible (< 5 % de la dose administrée) et concerne essentiellement la molécule mère. L'excrétion biliaire est la voie d'élimination majeure de la vinorelbine sous forme inchangée, qui est le principal composé retrouvé, et de ses métabolites.

Populations particulières

Insuffisance rénale et hépatique :

Les effets de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la vinorelbine n'ont pas été étudiés. Cependant, étant donné le faible niveau d'élimination par voie rénale, une réduction de la dose de vinorelbine en cas de diminution de la fonction rénale n'est pas indiquée.

La pharmacocinétique de la vinorelbine n'était pas modifiée après administration orale d'une dose de 60 mg/m² chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine < 1,5 x LSN et ALAT et/ou ASAT de 1,5 à 2,5 x LSN) et de 50 mg/m² chez des patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine de 1,5 à 3 x LSN, quels que soient les taux d'ASAT et d'ALAT). Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, la vinorelbine est contre-indiquée chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Sujets âgés

Une étude menée avec la vinorelbine orale chez des patients âgés (≥ 70 ans) atteints d'un CBNPC a montré que l'âge n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la vinorelbine.

Cependant, les patients âgés étant fragiles, la prudence s'impose lors de l'augmentation de la dose de VINORELBINE MEDAC, capsule molle (voir rubrique 4.2).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Une forte corrélation entre l'exposition sanguine et la déplétion en leucocytes ou en polynucléaires neutrophiles a été démontrée.

5.3. Données de sécurité préclinique

La vinorelbine a induit des lésions chromosomiques mais n'a pas été mutagène dans le test d'Ames.

Il est présumé que la vinorelbine peut avoir des effets mutagènes (induction d'une aneuploïdie et d'une polyploïdie) chez l'homme.

Dans les études de reproduction effectuées chez l'animal, la vinorelbine a été embryotoxique et fœto-létale et tératogène.

Il n'a pas été observé d'effets hémodynamiques chez des chiens recevant la vinorelbine à la dose maximale tolérée ; seuls des troubles mineurs de la repolarisation non significatifs ont été constatés, comme avec les autres vinca-alcaloïdes testés.

Il n'a pas été observé d'effets sur le système cardiovasculaire chez des primates recevant des doses répétées de vinorelbine pendant 39 semaines.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la capsule :

Ethanol anhydre

Eau purifiée

Glycérine

Macrogol 400

Enveloppe de la capsule :

Gélatine

Glycérine

Sorbitol liquide partiellement déshydraté

Dioxyde de titane (E171)

Eau purifiée

Oxyde de fer jaune (E172)

Autres composants :

Encre d'impression (gomme laque non volatile, oxyde de fer noir (E172), propylèneglycol)

Triglycérides à chaîne moyenne

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).

Les capsules molles sont conditionnées sous plaquettes avec sécurité enfant.

Présentations :

Boîte de 1 plaquette contenant 1 capsule molle.

Boîte de 4 plaquettes contenant chacune 1 capsule molle.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions pour l'utilisation/la manipulation :

Pour ouvrir l'emballage :

1. Découper la plaquette le long de la ligne noire pointillée.
2. Retirer la pellicule en plastique souple.
3. Pousser la capsule à travers la pellicule en aluminium.

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

MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH
THEATERSTR. 6
22880 WEDEL
ALLEMAGNE

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

- 34009 302 494 9 9 : 1 capsule molle sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 302 495 0 5 : 1 capsule molle sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium). Boîte de 4.

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

Date de première autorisation : 3 mars 2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Un livret d'information et de suivi destiné au patient est fourni par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.