

SORTIE DE LA RÉSERVE HOSPITALIÈRE - 2004

NAVELBINE®
vinorelbine (ditartrate de)PH, PRS
SP
 $+ 2^{\circ}\text{C} < T < + 8^{\circ}\text{C}$

Commercialisation en ville : mai 2006

Disponible auprès des grossistes répartiteurs

Liste I

Remboursement SS : 100 %

Présentation	Prix	Code CIP
NAVELBINE® 20 mg, capsule molle, plaquette(s) thermoformée(s), PVC-aluminium, PVDC d'une capsule boîte d'une capsule	70,45 €	365 948.4
NAVELBINE® 30 mg, capsule molle, plaquette(s) thermoformée(s), PVC-aluminium, PVDC d'une capsule boîte d'une capsule	103,02 €	365 949.0

SMR Important dans le cancer du poumon non à petites cellules et dans le cancer du sein métastatique**ASMR** Apport thérapeutique important dans le cancer du poumon non à petites cellules
De niveau V (pas d'amélioration) par rapport à la voie intraveineuse dans le traitement du cancer du sein métastatique

Le cancer du poumon constitue la première cause de mortalité par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme. Le cancer du poumon non à petites cellules représente 80 % des cancers du poumon.

Le cancer du sein occupe la première place de la mortalité par cancer chez la femme. Une femme sur neuf est atteinte en France. Le premier facteur de risque de développer un tel cancer est l'âge, en particulier à partir de 40 ans.

La **vinorelbine (Navelbine®)** est un antinéoplasique cytotoxique de la famille des vinca-alcaloïdes. Elle bloque la mitose en phase G2-M et entraîne la mort cellulaire.

La **vinorelbine orale (Navelbine®)** est indiquée uniquement en monochimiothérapie dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et dans le cancer du sein métastatique.

1. Conditions de prescription et de dispensation

■ Mentions réglementaires

- ▶ Prescription hospitalière (PH)
- ▶ Prescription réservée aux spécialistes (PRS) en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- ▶ Médicament nécessitant une surveillance particulière (SP) pendant le traitement
- ▶ Vérifier qu'il s'agit d'une prescription hospitalière et la conformité de la qualification du prescripteur (médecin hospitalier, spécialité)
- ▶ Reporter sur l'ordonnancier le nom de l'établissement et du prescripteur, ainsi que la spécialité de ce dernier
- ▶ Un livret d'information et de suivi destiné au patient est fourni par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Il est remis par le grossiste répartiteur au pharmacien

■ Contre-indications

- ▶ Hypersensibilité connue à la vinorelbine ou à d'autres vinca-alcaloïdes
- ▶ Pathologie digestive affectant l'absorption de manière importante
- ▶ Antécédent de résection chirurgicale étendue de l'estomac ou de l'intestin grêle
- ▶ Insuffisance hépatique sévère indépendante du processus tumoral
- ▶ Taux de neutrophiles inférieur à 1 500/mm³ ou infection sévère actuelle ou récente (dans les 2 dernières semaines)
- ▶ En association avec le vaccin contre la fièvre jaune (risque de maladie vaccinale généralisée mortelle)
- ▶ Grossesse et allaitement
- ▶ Femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
- ▶ Intolérance au fructose (en raison de la présence de sorbitol)
- ▶ **Excipient à effet notoire** : Sorbitol

■ Interactions médicamenteuses

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

Association contre-indiquée

- ▶ Vaccin contre la fièvre jaune : Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle

Associations déconseillées

- ▶ Phénytoïne, fosphénytoïne : Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne
- ▶ Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) : 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)

Associations à prendre en compte

- ▶ Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide) : Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération
- ▶ Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine) : Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération

Interactions spécifiques aux vinca-alcaloïdes :

Association déconseillée

- ▶ Itraconazole : Majoration de la neurotoxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique

Association à prendre en compte

- ▶ Mitomycine C : Risque de majoration de la toxicité pulmonaire de la mitomycine et des vinca-alcaloïdes

■ Grossesse et allaitement

- ▶ **Contraception** : Mettre en place une contraception efficace durant le traitement chez les femmes en âge de procréer. Vérifier l'absence de grossesse avant de débiter le traitement
- ▶ **Grossesse** : La vinorelbine est contre-indiquée
- ▶ **Allaitement** : Interrompre l'allaitement avant d'initier un traitement par vinorelbine (manque de données)

■ Précautions d'emploi

- ▶ Ne pas répéter les prises, ni augmenter le nombre de capsules en cas de vomissements ou d'oubli de prise
- ▶ La vinorelbine orale (Navelbine®) ne doit pas être administrée en même temps qu'une radiothérapie dont les champs incluent le foie

■ En pratique

- ▶ La vinorelbine sera remise dans un emballage isotherme (non fourni par le laboratoire)
- ▶ Remettre au patient les enveloppes plastiques spécifiques préparées avec le nombre de boîtes de vinorelbine nécessaires pour chaque prise hebdomadaire et le cas échéant le carnet de suivi destiné au patient si celui-ci n'a pas été remis par le médecin prescripteur (les enveloppes et le carnet de suivi sont livrés en même temps que les boîtes de Navelbine® par le grossiste répartiteur)

2. Conseils au patient

■ Posologie et plan de prise

- ▶ La posologie de vinorelbine dépend de la surface corporelle du patient (tableau 1)
- ▶ La dose totale de vinorelbine ne doit jamais excéder 120 mg par semaine pour une posologie à 60 mg/m² ou 160 mg par semaine pour une posologie à 80 mg/m²

- ▶ Pour les trois premières administrations, la dose de 60 mg/m² de vinorelbine de surface corporelle est administrée une fois par semaine en une seule prise
- ▶ Ensuite, la dose de vinorelbine est augmentée à 80 mg/m² une fois par semaine en une prise unique, sauf chez les patients chez lesquels 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
- ▶ Un nombre de neutrophiles inférieur à 1500/mm³ et/ou un nombre de plaquettes compris entre 75 000 et 100 000/mm³ nécessite de retarder le traitement jusqu'à la normalisation des paramètres
- ▶ Les cycles de traitement sont habituellement de 3 semaines

Tableau 1. Dose de vinorelbine orale (Navelbine®) à administrer en fonction de la surface corporelle

Surface corporelle (m ²)	Dose de vinorelbine orale (Navelbine®)	
	posologie : 60 mg/m ²	posologie : 80 mg/m ²
0,95 à 1	60	80
1,05 à 1,14	70	90
1,15 à 1,24	70	100
1,25 à 1,34	80	100
1,35 à 1,44	80	110
1,45 à 1,54	90	120
1,55 à 1,64	100	130
1,65 à 1,74	100	140
1,75 à 1,84	110	140
1,85 à 1,94	110	150
> 1,95	120	160

⚠ Adaptation posologique

- ▶ Lorsqu'un patient reçoit la dose de 80 mg/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, l'administration de vinorelbine doit être retardée jusqu'à ce que le nombre de neutrophiles se normalise. La posologie est réduite à 60 mg/m²
- ▶ La posologie est à nouveau augmentée à 80 mg/m² par semaine lorsque 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 la dose de 60 mg/m²

■ Modalités d'administration

- ▶ Le conditionnement de la vinorelbine est sécurisé
- ▶ Pour l'ouvrir, découper la plaquette du blister en suivant le trait noir puis peler délicatement le film blanc recouvrant la plaquette
- ▶ Appuyer enfin sur le plastique transparent afin d'expulser la capsule molle au travers du feuillet d'aluminium
- ▶ Avaler chaque capsule molle avec un verre d'eau froide et non gazeuse à la fin d'un repas
- ▶ Ne pas croquer, ni mâcher, ni sucer la capsule molle

■ Observance

- ▶ Remettre au patient le livret de suivi qui lui est destiné (si le médecin ne l'a pas fait)
- ▶ Bien respecter les jours de prise notamment pour réduire le risque de nausées
- ▶ En cas d'oubli d'une prise, contacter le médecin ou le service prescripteur et ne pas doubler l'administration suivante

■ Conservation

- ▶ +2° C < T < +8° C
- ▶ Conserver chaque capsule molle dans son blister et dans sa boîte jusqu'au moment de l'administration

■ Suivi thérapeutique

- ▶ Réaliser un contrôle hématologique rigoureux et obligatoire avant chaque administration de vinorelbine incluant l'évaluation du taux d'hémoglobine, du nombre de leucocytes, de neutrophiles et de plaquettes
- ▶ Inciter à la prudence chez les patients présentant une pathologie cardiaque ischémique
- ▶ Augmenter la fréquence des contrôles de l'INR en cas de traitement concomitant avec un anticoagulant oral

■ Effets indésirables

Liste complète – voir RCP

Effets indésirables très fréquents (>10%)

- ▶ Neutropénie (Fièvre, frissons, signes d'infections) : Neutropénie de grade 1 ou 2 (24 % des patients), de grade 3 (19 % des patients) et de grade 4 (24 % des patients)
- ▶ Thrombocytopénie rarement sévère

- ▶ Anémie fréquente d'intensité légère à modérée
- ▶ Nausées et vomissements : Nausées de grade 1-2 (70,5 % des patients), vomissements grade 1-2 (52,9 % des patients) Ils peuvent être réduits en absorbant le traitement à la fin d'un repas. Un antiémétique peut être prescrit en prophylaxie (métoclopramide, sétrons). Ne pas répéter la prise de vinorelbine si des vomissements surviennent quelques heures après l'administration des capsules molles
- ▶ La constipation d'origine neurologique peut être limitée en privilégiant une bonne hydratation, une alimentation riche en fibres et par de l'exercice physique
- ▶ Survenue de diarrhées (41,9 % des patients pour celles de grade 1 et 2) : Bien s'hydrater (boissons riches en sels minéraux)
- ▶ Alopécie en général d'intensité légère, apparition progressive en cas de traitement prolongé
- ▶ Abolition des réflexes ostéotendineux chez 12,4 % des patients (grade 1-2)
- ▶ Fatigue, fièvre, arthralgies notamment au niveau des mâchoires, douleur au niveau de la tumeur, myalgies
- ▶ Élévation transitoire des enzymes hépatiques sans symptômes cliniques

■ Protection du patient et son environnement

- ▶ Les capsules endommagées ne doivent pas être utilisées
- ▶ En cas de contact direct de la capsule dans la bouche : Bien rincer à l'eau ou de préférence, au sérum physiologique. Contacter le médecin ou le service prescripteur
- ▶ En cas de contact du contenu de la capsule avec la peau ou les yeux : Bien rincer à l'eau ou de préférence, au sérum physiologique. Contacter le médecin ou le service prescripteur

■ Gestion des déchets

- ▶ Conformément à la circulaire de la DHOS du 13/02/06, les déchets ne doivent en aucun cas être déposés aux ordures ménagères
- ▶ Les médicaments non utilisés (MNU) sont à rapporter à la pharmacie dans leur conditionnement d'origine pour destruction selon le circuit défini en vigueur

3. Caractéristiques du médicament

■ Médicaments à même visée thérapeutique

- ▶ Ces médicaments peuvent être utilisés dans des protocoles de traitement, en monothérapie ou en association. Ils sont reportés dans le tableau ci-après (tableau 2)

Tableau 2. Vinorelbine (Navelbine®) : Médicaments à même visée thérapeutique

En traitement du cancer du poumon	En traitement du cancer du sein métastatique
<ul style="list-style-type: none"> - cisplatine (Cisplatyl®) - cyclophosphamide (Endoxan®) - docétaxel (Taxotère®) - doxorubicine (Adriblastine®, Doxorubicine Asta®, Doxorubicine Dakota Pharm®, Doxorubicine Teva®) - étoposide (Vepeside Sandoz®) - gemcitabine (Gemzar®) - ifosfamide (Holoxan®) - paclitaxel (Taxol®) - pemetrexed (Alimta®) - vindésine (Elsidine®) 	<ul style="list-style-type: none"> - Alkylants : cyclophosphamide (Endoxan Asta®), mitomycine C (Amétycine®), ifosfamide (Holoxan®) - Anthracyclines : doxorubicine (Adriblastine® et les spécialités à base de doxorubicine), épirubicine (Farmorubicine®) - Mitoxantrone (Novantrone®) - Antimétabolites : fluorouracile (Fluoro-Uracile ICN®) ; spécialités composées de fluorouracile, méthotrexate (Leder-trexate®) ; spécialités à base de méthotrexate - Taxanes : paclitaxel (Taxol®), docétaxel (Taxotère®) - Dérivés de podophyllotoxine : étoposide (Vepeside Sandoz®) - Hormonothérapie

■ Place dans la stratégie thérapeutique

- ▶ Dans le cancer du poumon non à petites cellules, la forme injectable de vinorelbine associée au cisplatine représente l'un des traitements de première intention
- ▶ Dans le cancer du sein métastatique, l'administration d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie peut améliorer la qualité de vie de la patiente et prolonger sa survie. Les anthracyclines sont administrées en première ligne de traitement avec le 5-fluorouracile et le cyclophosphamide ou avec le cyclophosphamide seul ou avec le cyclophosphamide et le paclitaxel. Elles peuvent éventuellement être associées au docétaxel ou à la vinorelbine

■ Population cible

- ▶ Cancer du poumon non à petites cellules : 11 000 à 12 000 patients par an
- ▶ Cancer du sein métastatique : 15 300 patientes par an

4. Abréviations

ASMR	Amélioration du service médical rendu : correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V (équivalent à « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »
INR	Rapport normalisé international
MNU	Médicament non utilisé
PH	Prescription hospitalière
PRS	Prescription réservée aux spécialistes
SMR	Service médical rendu : correspond à l'intérêt clinique d'un médicament en fonction de sa place dans la stratégie thérapeutique et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence évalue cet intérêt clinique, qui peut être important, modéré, faible ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité
SP	Surveillance particulière
T	Température de conservation

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) est disponible sur le site de l'Afssaps : <http://afssaps.sante.fr>

Les avis de la transparence, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur le site de la Haute Autorité de Santé : www.has-sante.fr

Laboratoire Pierre Fabre Médicament
Tél. : 01 49 10 80 00