

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Bendamustine Accord 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient une quantité de chlorhydrate de bendamustine monohydratée équivalente à 25 mg de chlorhydrate de bendamustine.

Chaque flacon de 1 ml contient une quantité de chlorhydrate de bendamustine monohydraté équivalente à 25 mg de chlorhydrate de bendamustine.

Chaque flacon de 4 ml contient une quantité de chlorhydrate de bendamustine monohydraté équivalente à 100 mg de chlorhydrate de bendamustine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile)

Solution transparente incolore à jaune.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de première intention de la leucémie lymphocytaire chronique (stade B ou C de Binet) chez les patients pour lesquels la chimiothérapie par fludarabine en association n'est pas appropriée.

Traitement des lymphomes non hodgkiniens indolents en monothérapie chez des patients dont la maladie a progressé au cours du traitement ou dans les 6 mois après l'arrêt du traitement par rituximab ou par un schéma à base de rituximab.

Traitement de première intention du myélome multiple (stade II avec progression ou stade III de Durie-Salmon) en association à la prednisone pour les patients âgés de plus de 65 ans qui ne sont pas candidats à la transplantation de cellules souches autologues et qui présentent une neuropathie clinique au moment du diagnostic, empêchant le recours à un traitement à base de thalidomide ou de bortézomib.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Monothérapie pour la leucémie lymphocytaire chronique

100 mg de chlorhydrate de bendamustine par m² de surface corporelle aux jours 1 et 2 ; toutes les 4 semaines jusqu'à 6 fois.

Monothérapie pour les lymphomes non-hodgkiniens indolents réfractaires au rituximab

120 mg de chlorhydrate de bendamustine par m² de surface corporelle aux jours 1 et 2 ; toutes les 3 semaines 6 fois au moins.

Myélome multiple

120 à 150 mg de chlorhydrate de bendamustine par m² de surface corporelle aux jours 1 et 2, 60 mg de prednisone par m² de surface corporelle, en intraveineuse ou par voie orale, aux jours 1 à 4 ; toutes les 4 semaines 3 fois au moins.

Insuffisance hépatique

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une légère insuffisance hépatique (taux sériques de bilirubine < 1,2 mg/dl). Il est recommandé de réduire la dose de 30 % chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (taux sériques de bilirubine compris entre 1,2 et 3,0 mg/dl).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (taux sériques de bilirubine > 3,0 mg/dl) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 10 ml/min. L'expérience est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du chlorhydrate de bendamustine chez les enfants n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour établir une recommandation de posologie.

Patients âgés

Rien n'indique que des adaptations posologiques soient nécessaires chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Pour perfusion intraveineuse sur 30 à 60 minutes (voir rubrique 6.6).

La perfusion doit être administrée sous le contrôle d'un médecin qualifié et ayant l'expérience de l'utilisation des agents de chimiothérapie.

L'insuffisance médullaire est liée à une augmentation de la toxicité hématologique induite par la chimiothérapie. Le traitement ne doit pas être instauré si les taux leucocytaires et/ou de thrombocytes passent respectivement à < 3 000/μl ou < 75 000/μl (voir rubrique 4.3)

Le traitement doit être arrêté ou différé si les taux de leucocytes et/ou thrombocytes passent respectivement à < 3 000/μl ou < 75 000/μl. Le traitement pourra être continué une fois que le taux de leucocytes sera passé à > 4 000/μl et le taux de thrombocytes à > 100 000/μl.

Le nadir leucocytaire ou thrombocytaire est atteint après 14-20 jours avec une régénération survenant à 3-5 semaines. Il est conseillé de surveiller strictement les numérations sanguines entre les cycles de traitement (voir rubrique 4.4).

En cas de toxicité non hématologique, les réductions de dose doivent être basées sur les grades CTC les plus défavorables du cycle précédent. Il est recommandé de réduire la dose de 50 % en cas de toxicité de grade CTC 3 et d'arrêter le traitement en cas de toxicité de grade CTC 4.

S'il est nécessaire de modifier la posologie, la dose réduite calculée individuellement doit être administrée au patient aux jours 1 et 2 du cycle de traitement respectif.

Pour des instructions concernant la dilution du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Allaitement

- Insuffisance hépatique sévère (taux sérique de bilirubine > 3,0 mg/dl)
- Ictère
- Myélosuppression sévère et modifications importantes de la formule sanguine (diminution des taux de leucocytes et/ou de thrombocytes, qui passent respectivement à < 3 000/μl ou à < 75 000/μl)
- Intervention chirurgicale importante moins de 30 jours avant le début du traitement
- Infections, en particulier en cas de leucopénie
- Vaccination contre la fièvre jaune

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Les patients traités par le chlorhydrate de bendamustine peuvent présenter une myélosuppression. En cas de myélosuppression liée au traitement, les taux de leucocytes, de thrombocytes, d'hémoglobine et de neutrophiles doivent être contrôlés au moins une fois par semaine. Avant de débiter le cycle de traitement suivant, il est recommandé de vérifier que les taux de leucocytes et/ou de thrombocytes sont respectivement > 4000/μl ou > 100 000/μl.

Infections

Des cas d'infections graves et fatales sont survenus avec le chlorhydrate de bendamustine, notamment des infections bactériennes (septicémie, pneumonie) et opportunistes incluant pneumonie à *pneumocystis jirovecii* (PPJ), virus de la varicelle et du zona (VZV) et cytomégalovirus (CMV). Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés après l'utilisation de la bendamustine, particulièrement en association avec le rituximab ou l'obinutuzumab. Le traitement par le chlorhydrate de bendamustine peut entraîner une lymphocytopenie (< 600/μl) prolongée et une diminution du nombre de lymphocytes T CD4-positifs (cellules T-helpers) (< 200/μl) pendant au moins 7 à 9 mois après la fin du traitement. La lymphocytopenie et la déplétion en lymphocytes T CD4-positifs sont plus prononcées lorsque la bendamustine est associée au rituximab.

Les patients qui, suite au traitement par chlorhydrate de bendamustine, présentent une lymphopénie et une diminution du nombre de lymphocytes T CD4-positifs, sont plus sensibles aux infections (opportunistes). En cas d'un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs (< 200/μL), un traitement prophylactique en prévention d'une pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PJP) doit être envisagé.

Les signes et symptômes respiratoires de l'ensemble des patients doivent être surveillés pendant toute la durée du traitement. Conseiller aux patients de signaler rapidement tout nouveau signe d'infection, y compris la survenue de fièvre ou de symptômes respiratoires. L'arrêt du traitement par chlorhydrate de bendamustine doit être envisagé en cas de signes d'infections (opportunistes).

Envisager une LEMP dans le diagnostic différentiel chez les patients présentant de nouveaux signes ou symptômes neurologiques cognitifs ou comportementaux ou une aggravation de ces signes et symptômes. En cas de suspicion d'une LEMP, procéder à des évaluations appropriées du diagnostic et interrompre le traitement jusqu'à l'exclusion de la LEMP.

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B a été observée chez des patients porteurs chroniques de ce virus ayant été traités par du chlorhydrate de bendamustine. Certains cas ont entraîné une insuffisance hépatique aiguë ou une issue fatale. Le dépistage du VHB doit être effectué avant l'instauration du traitement par le chlorhydrate de bendamustine. Des spécialistes des pathologies hépatiques et du traitement de l'hépatite B doivent être consultés avant l'initiation du traitement chez les patients présentant un résultat positif au dépistage du virus de l'hépatite B (y compris lorsque la maladie est active) et pendant le traitement si les résultats s'avèrent positifs au cours du traitement. Les patients ayant des antécédents d'infection par le VHB qui nécessitent un traitement par le chlorhydrate de bendamustine doivent être étroitement surveillés afin de détecter les signes et les symptômes d'une infection active par le VHB pendant toute la durée du traitement, et plusieurs mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.8).

Réactions cutanées

Un certain nombre de réactions cutanées ont été rapportées. Il s'agissait notamment d'éruptions cutanées, réactions cutanées graves et exanthème bulleux. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET), et de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) parfois fatals, ont été rapportés avec l'utilisation du chlorhydrate de bendamustine. Les médecins doivent informer leurs patients des signes et des symptômes de ces réactions et doivent également les prévenir de consulter immédiatement en cas de leur survenue. Certains de ces effets se sont produits lorsque le chlorhydrate de bendamustine était administré en association à d'autres agents anticancéreux, et donc, le lien précis avec le chlorhydrate de bendamustine est incertain. Lorsque des réactions cutanées se produisent, elles peuvent être de nature évolutive et leur sévérité peut augmenter au fur et à mesure des administrations successives. Si les réactions cutanées sont évolutives, le traitement par bendamustine doit être suspendu ou arrêté. En cas de réaction cutanée sévère où l'on soupçonne l'existence d'un lien avec le traitement par chlorhydrate de bendamustine, le traitement doit être arrêté.

Affections cardiaques

Pendant le traitement par chlorhydrate de bendamustine, la concentration sanguine de potassium doit être attentivement surveillée chez les patients présentant des affections cardiaques, et un supplément en potassium doit être administré lorsque les taux de K^+ sont $< 3,5$ mEq/l, et un ECG doit être pratiqué.

Des cas d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque d'issue fatale ont été rapportés avec le traitement par chlorhydrate de bendamustine. Les patients qui présentent ou ont des antécédents de cardiopathie doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Nausées, vomissements

Un antiémétique peut être administré pour le traitement symptomatique des nausées et des vomissements.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale (SLT) associé au traitement par la bendamustine a été rapporté chez des patients participant à des essais cliniques. Ce syndrome tend à survenir dans les 48 h suivant l'administration de la première dose de bendamustine, et, sans intervention, il peut entraîner une insuffisance rénale aiguë et le décès. Les mesures de prévention telles que le maintien d'une hydratation d'une volémie suffisante, une surveillance attentive des paramètres biochimiques sanguins, en particulier les taux de potassium et d'acide urique, et l'utilisation d'agents hypo-uricémiants (allopurinol et rasburicase) doivent être envisagées préalablement au traitement.

Quelques cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ont été rapportés lorsque la bendamustine et l'allopurinol étaient administrés de façon concomitante.

Anaphylaxie

Des réactions à la perfusion de chlorhydrate de bendamustine se sont produites fréquemment au cours des essais cliniques. Les symptômes sont généralement d'intensité légère et comprennent : fièvre, frissons, prurit et éruption cutanée. Dans de rares cas, des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sévères se sont produites. Les patients doivent être interrogés relativement à la survenue de symptômes suggérant des réactions à la perfusion après leur premier cycle de traitement. Lors des cycles de traitement suivants, on devra envisager de prendre des mesures de prévention des réactions sévères, notamment l'administration d'antihistamines, d'antipyrétiques et de corticoïdes, chez les patients qui ont précédemment présenté des réactions à la perfusion.

Les patients ayant présenté des réactions de type allergique de Grade 3 ou plus graves n'ont généralement reçu aucune nouvelle perfusion de chlorhydrate de bendamustine.

Contraception

Le chlorhydrate de bendamustine est tératogène et mutagène.

Les femmes ne doivent pas tomber enceintes pendant le traitement. Il est conseillé aux hommes de se renseigner au sujet de la conservation de leur sperme avant le traitement par le chlorhydrate de bendamustine, en raison du risque d'infertilité irréversible.

Extravasation

En cas d'extravasation, la perfusion doit être arrêtée immédiatement. L'aiguille doit être retirée immédiatement après une aspiration courte. La zone tissulaire atteinte doit ensuite être refroidie. Le bras doit être surélevé. Les traitements supplémentaires tels que l'utilisation de corticoïdes ne présentent pas d'intérêt clair.

Cancer de la peau non-mélanome

Dans des études cliniques, une augmentation du risque de cancer de la peau non-mélanome (carcinome basocellulaire et cancer épidermoïde) a été observée chez les patients recevant des traitements contenant de la bendamustine. Il est recommandé de procéder à un examen périodique de la peau chez tous les patients, particulièrement chez ceux présentant des facteurs de risque pour le cancer de la peau.

Dilution

Bendamustine Accord 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion nécessite d'être correctement dilué avant utilisation. La concentration de bendamustine dans Bendamustine Accord 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion est différente de celle des autres produits à base de bendamustine (voir rubrique 6.6 pour des instructions de dilution supplémentaires).

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

Aucune étude d'interactions *in vivo* n'a été réalisée.

Lorsque la bendamustine est associée à des agents myélosuppresseurs, l'effet sur la moelle osseuse, exercé par la bendamustine et/ou par les médicaments administrés simultanément, peut être potentialisé. Tout traitement diminuant l'indice de performance du patient ou altérant la fonction médullaire est susceptible d'accroître la toxicité de la bendamustine.

L'association de la bendamustine avec la cyclosporine ou le tacrolimus peut entraîner une immunosuppression excessive accompagnée d'un risque de lymphoprolifération.

Les agents cytostatiques peuvent réduire la formation d'anticorps après l'utilisation de vaccins à virus vivants, et augmenter le risque d'infection, ce qui peut entraîner une issue fatale. Ce risque est accru chez les sujets qui sont déjà immunodéprimés en raison de leur maladie sous-jacente.

Le métabolisme de la bendamustine fait intervenir l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 (CYP) (voir rubrique 5.2). Par conséquent, il existe un risque d'interaction avec les inhibiteurs du CYP1A2, tels que la fluvoxamine, la ciprofloxacine, l'acyclovir ou la cimétidine.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été effectuées uniquement chez les adultes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas suffisamment de données concernant l'utilisation de la bendamustine chez la femme enceinte. Lors d'études non cliniques, le chlorhydrate de bendamustine a induit une mortalité embryonnaire et fœtale et s'est avéré tératogène et génotoxique (voir rubrique 5.3). La bendamustine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité.

La mère doit être informée des risques pour le fœtus. Si le traitement par la bendamustine est absolument nécessaire pendant la grossesse, ou si une grossesse survient en cours de traitement, la patiente doit être informée à propos des risques pour l'enfant à naître et doit faire l'objet d'une surveillance attentive. La possibilité de consulter un conseiller génétique devra être envisagée.

Contraception chez l'homme et la femme

Il convient d'avertir les femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse pendant le traitement et jusqu'à six mois au minimum après la dernière administration du traitement. Il faut demander aux

hommes dont la partenaire est en âge de procréer d'avoir recours à un moyen de contraception efficace pendant le traitement par la bendamustine et jusqu'à trois mois au minimum après la dernière administration du traitement.

Fertilité

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces avant et pendant le traitement par la bendamustine.

Il doit être conseillé aux hommes traités par la bendamustine de se renseigner au sujet de la conservation de leur sperme avant le traitement, en raison de la possibilité d'infertilité irréversible due au traitement par la bendamustine (voir rubrique 4.4).

Allaitement

On ne sait pas si la bendamustine passe dans le lait maternel. Par conséquent, la bendamustine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par la bendamustine.

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

Bendamustine Accord 25 mg/ml, solution à diluer pour perfusion a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Une ataxie, une neuropathie périphérique et une somnolence ont été rapportées au cours du traitement par Bendamustine Accord (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être avertis qu'ils doivent éviter d'effectuer des tâches potentiellement dangereuses telles que conduire des véhicules et utiliser des machines s'ils ressentent ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents avec le chlorhydrate de bendamustine sont des effets indésirables hématologiques (leucopénie, thrombopénie), des toxidermies (réactions allergiques), des symptômes constitutionnels (fièvre), des symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements).

Le tableau ci-dessous présente les données obtenues avec le chlorhydrate de bendamustine

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)
Infections et infestations	Infection SAP Y compris infection opportuniste (par ex. Herpès zoster, cytomégalovirus, hépatite B)		Pneumonie à <i>pneumocystis jirovecii</i>	Septicémie	Pneumonie atypique primaire	
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (y compris kyste et polype)		Syndrome de lyse tumorale	Syndrome myélodysplasique, leucémie myéloïde aiguë			

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie SAP, thrombopénie, lymphopénie	Hémorragie, anémie, neutropénie	Pancytopénie	Insuffisance médullaire	Hémolyse	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité SAP		Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde	Choc anaphylactique	
Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnie, Vertiges		Somnolence, aphonie	Dysgueusie, paresthésie, neuropathie sensorielle périphérique, syndrome anticholinergique, troubles neurologiques, ataxie, encéphalite	
Affections cardiaques		Dysfonctionnement cardiaque, tel que palpitations, angor, arythmies	Épanchement péricardique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque		Tachycardie	Fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Hypotension, Hypertension		Insuffisance circulatoire aiguë	Phlébite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dysfonctionnement pulmonaire			Fibrose pulmonaire	Pneumonie, hémorragie alvéolaire pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	Diarrhées, constipation, stomatite			Œsophagite hémorragique, hémorragie gastro-intestinale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, troubles cutanés SAP, Urticaire		Érythème, dermatite, prurit, éruption maculo-papuleuse, hyperhidrose		Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET), Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)
						systémiques)*
Affections des organes de reproduction et du sein		Aménorrhée			Infertilité	
Affections du rein et des voies urinaires						Insuffisance rénale, diabète insipide néphrogénique
Affections hépatobiliaires						Insuffisance hépatique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation des muqueuses, fatigue, pyrexie	Douleur, frissons, déshydratation, anorexie			Insuffisance de plusieurs organes	
Investigations	Diminution du taux d'hémoglobine, augmentation du taux de créatine, augmentation du taux d'urée	Augmentation des taux d'ASAT, d'ALAT, de phosphatase alcaline, de bilirubine, hypokaliémie				

SAP = sans autre précision

(* = thérapie combinée avec rituximab)

Description de certains effets indésirables

Des cas isolés de nécrose après une administration extravasculaire non intentionnelle et de syndrome de Lyell, de syndrome de lyse tumorale et d'anaphylaxie ont été rapportés.

Le risque de syndrome myélodysplasique et de leucémies aiguës myéloïdes est accru chez les patients traités par des agents alkylants (tels que la bendamustine). Le cancer secondaire peut se développer plusieurs années après l'arrêt de la chimiothérapie.

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

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Après administration d'une perfusion de 30 minutes de bendamustine une fois toutes les 3 semaines, la dose maximale tolérée (DMT) était de 280 mg/m². Des effets cardiaques de grade CTC 2, qui étaient compatibles avec des modifications de l'ECG suggérant une ischémie, sont survenus et ont été considérés comme limitant la dose.

Lors d'une étude ultérieure portant sur l'administration d'une perfusion de 30 minutes de bendamustine aux jours 1 et 2, toutes les 3 semaines, la DMT était de 180 mg/m². La toxicité limitant la dose était une thrombopénie de grade 4. La toxicité cardiaque n'était pas dose limitante avec ce schéma posologique.

Mesures à prendre en cas de surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Une greffe de moelle osseuse et des transfusions (thrombocytes, concentrés érythrocytaires) ou l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent constituer des contre-mesures utiles pour contrôler les effets indésirables hématologiques.

Le chlorhydrate de bendamustine et ses métabolites peuvent s'éliminer par dialyse, dans une faible mesure.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, agents alkylants

Code ATC : L01AA09

Le chlorhydrate de bendamustine est un agent alkylant antitumoral exerçant une activité unique. L'effet antinéoplasique et cytocide du chlorhydrate de bendamustine est essentiellement basé sur l'établissement de liaisons croisées par alkylation entre l'ADN simple brin et double brin. En conséquence, les fonctions de matrice de l'ADN et sa synthèse et sa réparation sont déficientes. L'effet antitumoral du chlorhydrate de bendamustine a été démontré par plusieurs études *in vitro* dans différentes lignées de cellules tumorales humaines (cancer du sein, cancer bronchique non à petites cellules et à petites cellules, cancer de l'ovaire et différentes leucémies) et *in vivo* dans différents modèles tumoraux expérimentaux de tumeurs de souris, de rat et d'origine humaine (mélanome, cancer du sein, sarcome, lymphome, leucémie et cancer bronchique à petites cellules).

Le chlorhydrate de bendamustine a présenté un profil d'activité dans des lignées de cellules tumorales humaines différent de celui d'autres agents alkylants. La substance active n'a présenté aucune résistance croisée ou qu'une résistance croisée très faible dans des lignées de cellules tumorales humaines avec différents mécanismes de résistance, ce qui peut au moins en partie s'expliquer par une interaction comparativement persistante avec l'ADN. Par ailleurs, des études cliniques ont montré l'absence de résistance croisée totale de la bendamustine avec les anthracyclines, les agents alkylants ou le rituximab. Toutefois, le nombre de patients évalués est faible.

Leucémie lymphocytaire chronique

L'indication pour l'utilisation de la bendamustine dans la leucémie lymphocytaire chronique s'appuie sur une étude menée en ouvert, comparant la bendamustine au chlorambucil. 319 patients atteints de leucémie lymphocytaire chronique au stade B ou C de Binet, n'ayant pas reçu de traitement préalable et nécessitant un traitement, ont été inclus dans cette étude prospective, randomisée et multicentrique. Le traitement de première intention par le chlorhydrate de bendamustine à 100 mg/m² par voie intraveineuse administré les jours 1 et 2 (BEN) a été comparé au traitement par du chlorambucil à 0,8 mg/kg administré les jours 1 et 15 (CLB) pendant 6 cycles dans les deux bras. Les patients ont reçu de l'allopurinol afin de prévenir la survenue d'un syndrome de lyse tumorale.

La valeur médiane de survie sans progression est significativement plus longue chez les patients recevant le traitement BEN que chez ceux recevant le traitement CLB (21,5 mois contre 8,3 mois, $p < 0,0001$ au dernier suivi). La survie globale n'était pas statistiquement significativement différente (médiane non atteinte). La durée médiane de rémission est de 19 mois avec le traitement BEN et de 6 mois avec le traitement CLB ($p < 0,0001$). L'évaluation de la sécurité d'emploi dans les deux bras de traitement n'a pas révélé d'effets indésirables inattendus, tant sur le plan de la nature que de la fréquence. La dose de BEN a été réduite chez 34 % des patients. Le traitement par BEN a été interrompu chez 3,9 % des patients en raison de réactions allergiques.

Lymphomes non hodgkiniens indolents

L'indication de la bendamustine dans les lymphomes non hodgkiniens indolents s'appuyait sur deux études de phase II non contrôlées.

Lors de l'étude pivot prospective, multicentrique, menée en ouvert, 100 patients atteints de lymphomes non hodgkiniens indolents à cellules B, réfractaires au rituximab en monothérapie ou en association à d'autres traitements, ont été traités par BEN en monothérapie. Le nombre médian de traitements antérieurs par chimiothérapie ou biothérapie reçus par les patients était de 3. Le nombre médian de cycles de traitement antérieurs à base de rituximab était de 2. Les patients n'avaient pas répondu au traitement, ou leur maladie avait progressé dans les 6 mois suivant le traitement par rituximab. La posologie de BEN était de 120 mg/m² administrés par voie intraveineuse les jours 1 et 2 pour une durée prévue d'au moins 6 cycles. La durée du traitement dépendait de la réponse (6 cycles prévus). Le taux de réponse globale, évalué par un comité de révision indépendant, était de 75 %, dont 17 % de réponse complète (RC et RCu) et 58 % de réponse partielle. La durée médiane de rémission était de 40 semaines. Le traitement BEN était généralement bien toléré lorsqu'il était administré à cette dose et selon ce schéma.

Cette indication repose également sur une autre étude prospective multicentrique menée en ouvert chez 77 patients. La population de patients était plus hétérogène et comprenait notamment : lymphomes non hodgkiniens à cellules B indolents ou transformés, réfractaires au rituximab en monothérapie ou en association. Les patients n'avaient pas répondu au traitement, ou leur maladie avait progressé dans les 6 mois, ou ils avaient eu une réaction indésirable après un traitement antérieur par rituximab. Le nombre médian de traitements antérieurs par chimiothérapie ou biothérapie reçus par les patients était de 3. Le nombre médian de cycles antérieurs à base de rituximab était de 2. Le taux de réponse globale était de 76 %, avec une durée médiane de réponse de 5 mois (29 [IC à 95 % : 22,1 – 43,1] semaines).

Myélome multiple

131 patients atteints de myélome multiple à un stade avancé (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie-Salmon) ont été inclus dans une étude prospective, randomisée, multicentrique, menée en ouvert. Le traitement de première intention par le chlorhydrate de bendamustine en association à de la prednisone (BP) a été comparé à un traitement par melphalan et prednisone (MP). La tolérance dans les deux bras de traitement correspondait au profil de sécurité connu des médicaments respectifs avec significativement plus de réductions de dose dans le bras BP. La posologie était de 150 mg/m² de chlorhydrate de bendamustine, administré par voie intraveineuse les jours 1 et 2 ou de 15 mg/m² de melphalan, administré par voie intraveineuse le jour 1, chacun en association à la prednisone. La durée du traitement dépendait de la réponse et était en moyenne de 6,8 cycles dans le groupe BP et de 8,7 cycles dans le groupe MP.

La durée médiane de la survie sans progression est plus longue chez les patients traités par BP que chez les patients traités par MP (15 mois [IC à 95 % : 12-21] contre 12 mois [IC à 95 % : 10-14]) ($p=0,0566$). Le délai médian jusqu'à l'échec du traitement est de 14 mois avec le traitement BP et de 9 mois avec le

traitement MP. La durée de rémission est de 18 mois avec le traitement BP et de 12 mois avec le traitement MP. La différence de survie globale n'est pas significativement différente (35 mois pour BP contre 33 mois pour MP). La tolérance dans les deux bras de traitement était en accord avec le profil de sécurité connu pour les médicaments respectifs, avec un nombre significativement plus élevé de réductions de dose dans le bras BP.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

La demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ après une perfusion intraveineuse de 30 minutes de 120 mg/m² chez 12 sujets était de 28,2 minutes.

Après l'administration d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes, le volume central de distribution était de 19,3 l. À l'état d'équilibre, après injection intraveineuse en bolus, le volume de distribution était compris entre 15,8 et 20,5 l.

Plus de 95 % de la substance se lie aux protéines plasmatiques (principalement à l'albumine).

Biotransformation

Une voie majeure de clairance de la bendamustine est son hydrolyse en monohydroxy- et en dihydroxy-bendamustine. La formation de N-déméthyl-bendamustine et de gamma-hydroxy-bendamustine par métabolisme hépatique fait intervenir l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 (CYP). Une autre voie majeure du métabolisme de la bendamustine est la conjugaison avec le glutathion.

In vitro, la bendamustine n'inhibe pas les CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 et CYP 3A4.

Élimination

La clairance totale moyenne après une perfusion intraveineuse de 30 minutes de 120 mg/m² de surface corporelle chez 12 sujets était de 639,4 ml/minute. Environ 20 % de la dose administrée a été récupérée dans les urines en 24 heures. Les quantités excrétées dans les urines étaient dans l'ordre suivant : monohydroxy-bendamustine > bendamustine > dihydroxy-bendamustine > métabolite oxydé > N-déméthyl-bendamustine. Dans la bile, les principaux métabolites éliminés sont des métabolites polaires.

Insuffisance hépatique

Le profil pharmacocinétique n'était pas modifié chez des patients présentant une tumeur infiltrant 30 à 70 % du foie et une légère insuffisance hépatique (taux sérique de bilirubine < 1,2 mg/dl). Il n'y avait pas de différence significative par rapport à des patients ayant des fonctions hépatique et rénale normales, pour ce qui était de la C_{\max} , de t_{\max} , de l'ASC, de $t_{1/2\beta}$, du volume de distribution et de la clairance. L'ASC et la clairance corporelle totale de la bendamustine sont inversement corrélées aux taux sériques de bilirubine.

Insuffisance rénale

Aucune différence significative n'a été observée au niveau des valeurs de C_{\max} , t_{\max} , ASC, $t_{1/2\beta}$, du volume de distribution et de la clairance, entre les patients ayant une clairance de la créatinine > 10 ml/min, y compris les patients nécessitant une dialyse, et les patients ayant des fonctions hépatique et rénale normales.

Sujets âgés

Des sujets âgés au maximum de 84 ans ont été inclus dans des études de pharmacocinétique. L'âge plus avancé n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la bendamustine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les effets indésirables non observés au cours des études cliniques, mais constatés chez l'animal à des taux d'exposition semblables aux taux d'exposition clinique, et ayant une pertinence potentielle en pratique clinique, sont décrits ci-dessous.

L'examen histologique chez des chiens a mis en évidence à l'examen macroscopique une hyperémie de la muqueuse et une hémorragie du tractus gastro-intestinal. L'examen microscopique a montré des modifications importantes du tissu lymphatique, suggérant une immunosuppression et des modifications

tubulaires des reins et des testicules, ainsi que des modifications atrophiques, nécrotiques, de l'épithélium prostatique.

Les études chez l'animal ont montré que la bendamustine est embryotoxique et tératogène.

La bendamustine induit des aberrations chromosomiques et est mutagène *in vivo* et *in vitro*. Des études à long terme réalisées chez des souris femelles ont révélé que la bendamustine est cancérogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Butylhydroxytoluène (E 321)

Macrogol

6.2 Incompatibilités

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

2 ans.

Après l'ouverture du flacon

La stabilité chimique, physique et microbiologique pendant l'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre 2 et 8 °C. Une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant un maximum de 28 jours entre 2 et 8 °C.

Solution de perfusion

Après dilution, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 3,5 heures à 25 °C et pendant 2 jours entre 2 °C et 8 °C dans des poches en polyéthylène.

D'un point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées de conservation en cours d'utilisation et les conditions d'utilisation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

La minimisation du risque de contamination du flacon multidose lors du prélèvement de chaque dose relève de la responsabilité de l'utilisateur. Noter la date et l'heure du prélèvement de la première dose sur l'étiquette du flacon. Entre les utilisations, ne pas ajouter d'eau pour préparations injectables ou de diluant quelconque à la solution de produit et remettre le flacon multidose dans les conditions de conservation recommandées entre 2 et 8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver et transporter réfrigéré (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 1ml (volume du flacon 2ml) : Flacons en verre ambré munis d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et d'une capsule en aluminium avec opercule amovible en plastique rouge. Les flacons sont enveloppés dans une gaine de protection.

Flacon de 4ml (volume du flacon 6ml) : Flacons en verre ambré munis d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et d'une capsule en aluminium rouge avec opercule amovible en plastique blanc. Les flacons sont enveloppés dans une gaine de protection.

Chaque boîte contient 1 ou 5 flacon(s).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lors de la manipulation de Bendamustine Accord 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion, éviter l'inhalation et tout contact avec la peau ou les muqueuses (porter des gants et des vêtements de protection !). Les parties du corps contaminées doivent être soigneusement rincées à l'eau et au savon et les yeux doivent être rincés avec du sérum physiologique. Si possible, il est recommandé de travailler sur des postes de sécurité équipés de hottes à flux laminaire, sous lesquelles on aura installé une feuille de protection absorbante jetable et imperméable aux liquides. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler les cytotoxiques.

La solution à diluer pour perfusion doit être diluée avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), puis administrée par perfusion intraveineuse. Des conditions d'asepsie doivent être respectées.

1. Dilution

Prélever par une technique aseptique le volume nécessaire pour la dose requise dans le flacon de Bendamustine Accord 25 mg/ml. Diluer la dose totale recommandée de Bendamustine Accord 25 mg/ml avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) afin d'obtenir un volume final d'environ 500 ml.

Lorsqu'on dilue le produit, il convient de noter que la concentration (25 mg/ml) de bendamustine dans Bendamustine Accord est plus élevée que dans les solutions à diluer habituelles de bendamustine résultant de la reconstitution de médicaments à base de poudre de bendamustine.

Bendamustine Accord 25 mg/ml doit être dilué dans une solution de NaCl à 0,9 % et ne doit être dilué avec aucune autre solution injectable.

La dilution, de la manière recommandée, permet d'obtenir une solution limpide incolore à jaune, pratiquement exempte de particules visibles.

Le produit doit être soumis à un examen visuel avant utilisation. La présence de particules visibles dans la solution ou d'une décoloration de la solution est un signe de détérioration. Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez des signes de détérioration.

2. Administration

La solution doit être administrée par perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes.

Les flacons sont destinés à un usage multiple.

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

BE597093

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 09 mars 2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2024