

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Bendamustine EG 2,5 mg/ml poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 25 mg de chlorhydrate de bendamustine (sous la forme de chlorhydrate de bendamustine monohydraté)

Un flacon contient 100 mg de chlorhydrate de bendamustine (sous la forme de chlorhydrate de bendamustine monohydraté).

1 ml de la solution à diluer contient 2,5 mg de chlorhydrate de bendamustine après reconstitution selon les instructions de la rubrique 6.6.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (stade B ou C de Binet) lorsqu'une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent, ayant évolué pendant un traitement par rituximab, en monothérapie ou en thérapie combinée, ou pendant les 6 mois suivant ce type de traitement.

Traitement de première ligne du myélome multiple (stade II évolutif ou stade III de Durie-Salmon), en association avec la prednisone chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles pour une greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie cliniquement manifeste au moment du diagnostic empêchant l'utilisation d'un traitement comportant de la thalidomide ou du bortézomib.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Monothérapie de la leucémie lymphoïde chronique

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

Monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent ne répondant pas au rituximab

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

Myélome multiple

120-150 mg/m² de surface corporelle de chlorhydrate de bendamustine les jours 1 et 2 avec 60 mg/m² de surface corporelle de prednisone par voie IV ou *per os* les jours 1 à 4; toutes les 4 semaines 3 fois au moins.

Insuffisance hépatique

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

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

Insuffisance rénale

Sur la base des données pharmacocinétiques, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 10 ml/min. L'expérience est limitée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'expérience chez l'enfant et l'adolescent avec le chlorhydrate de bendamustine.

Patients âgés

Il n'existe aucun élément suggérant qu'il soit nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Pour perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes (voir rubrique 6.6).

La perfusion doit être administrée sous la supervision d'un médecin qualifié et expérimenté concernant l'utilisation des agents de chimiothérapie.

L'insuffisance médullaire est liée à l'augmentation de la toxicité hématologique induite par la chimiothérapie. Le traitement ne doit pas être débuté si les taux de leucocytes et/ou de plaquettes ont chuté à des valeurs respectivement < 3 000/μl ou < 75 000/μl (voir rubrique 4.3).

Le traitement doit être interrompu ou reporté si les taux de leucocytes et/ou de plaquettes sont devenus respectivement < 3 000/μl ou < 75 000/μl. Le traitement peut être poursuivi lorsque les taux de leucocytes et de plaquettes ont atteint des valeurs respectivement > 4 000/μl et > 100 000/μl.

Le Nadir leucocytaire et plaquettaire est atteint entre le 14^{ème} et le 20^{ème} jour avec une régénération survenant après 3 à 5 semaines. Il est recommandé de surveiller étroitement les numérations sanguines entre les cycles de traitement (voir rubrique 4.4).

En cas de toxicité non hématologique, les réductions de la dose doivent s'effectuer en fonction des grades CTC les plus défavorables du cycle précédent. Il est recommandé de réduire la dose de 50 % en cas de toxicité de grade 3 et d'interrompre le traitement en cas de toxicité de grade 4.

S'il est nécessaire de modifier la dose, la dose réduite, qui a été calculée individuellement, doit être administrée les jours 1 et 2 du cycle de traitement respectif.

Mesures de précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Pour les instructions sur la reconstitution et 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

- Pendant l'allaitement
- Insuffisance hépatique sévère (taux sériques de bilirubine > 3,0 mg/dl)
- Ictère
- Myélosuppression sévère et anomalies importantes de la formule sanguine (les taux de leucocytes et/ou de plaquettes sont respectivement < 3 000/ μ l ou < 75 000/ μ l)
- Chirurgie majeure moins de 30 jours avant le début du traitement
- Infections, notamment 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 plaquettes, d'hémoglobine et de neutrophiles doivent être contrôlés au moins une fois par semaine. Avant de débiter le cycle suivant, les valeurs suivantes sont recommandées: leucocytes et/ou plaquettes respectivement > 4000/ μ l ou > 100 000/ μ l.

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 (PJP), 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 causer une lymphocytopénie prolongée (<600 / μ l) et un faible taux de lymphocytes T CD4 positives (T-helper cell) (<200 / μ l) pendant au moins 7-9 mois après l'achèvement du traitement. La lymphocytopénie et l'appauvrissement des cellules T CD4 positives sont plus prononcés lorsque la bendamustine est associée au rituximab. Les patients présentant une lymphopénie et une faible concentration de lymphocytes T CD4-positifs suite au traitement par le chlorhydrate de bendamustine sont plus sensibles aux infections (opportunistes). En cas d'un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs (<200/ μ l), un traitement prophylactique en prévention d'une pneumonie à Pneumocystis jirovecii (PJP) doit être envisagé. Par Les signes et symptômes respiratoires des 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 chlorhydrate de bendamustine doit être envisagé s'il existe des 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 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 ce plusieurs mois après la fin du traitement (voir section 4.8).

Réactions cutanées

Un certain nombre de réactions cutanées ont été rapportées. Ces effets incluaient: éruption cutanée, réactions cutanées graves et exanthème bulleux. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), 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 effets sont survenus en cas d'association du chlorhydrate de bendamustine avec d'autres agents anticancéreux. Le lien précis est donc incertain. Lorsqu'une réaction cutanée apparaît, elle peut s'étendre et s'aggraver au cours des administrations suivantes. Si les réactions cutanées s'étendent, le traitement par le chlorhydrate de bendamustine doit être suspendu ou interrompu. Lorsqu'on suspecte l'existence d'un lien entre l'administration de chlorhydrate de bendamustine et l'apparition de réactions cutanées sévères, le traitement doit être interrompu.

Troubles cardiaques

Pendant le traitement par le chlorhydrate de bendamustine, la kaliémie des patients souffrant de troubles cardiaques doit être surveillée attentivement et un supplément en potassium doit être administré lorsque les taux de K^+ sont $< 3,5$ mEq/l, et un ECG doit être réalisé. Des cas mortels d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque ont été rapportés avec le traitement au chlorhydrate de bendamustine. Les patients cardiaque ont été rapportés avec le traitement au chlorhydrate de bendamustine. Les patients atteints d'une maladie cardiaque concomitante ou avec des antécédents de maladie cardiaque devraient être observés de près.

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 le chlorhydrate de bendamustine a été rapporté chez des patients au cours d'essais cliniques. Ce syndrome tend à survenir dans les 48 heures suivant l'administration de la première dose du chlorhydrate de bendamustine, et sans intervention, le syndrome de lyse tumorale peut entraîner une insuffisance rénale aiguë et le décès. Les mesures préventives telles que le maintien d'une hydratation adéquate, une surveillance étroite du bilan sanguin, en particulier des taux de potassium et d'acide urique, et l'utilisation d'agents hypo-uricémisants (allopurinol et rasburicase) doivent être envisagées préalablement au traitement. Quelques cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés en cas d'administration concomitante de bendamustine et d'allopurinol.

Anaphylaxie

Des réactions à la perfusion du chlorhydrate de bendamustine ont été fréquemment observées au cours des essais cliniques. Les symptômes sont généralement légers et incluent une fièvre, des frissons, un prurit et une éruption cutanée. Dans de rares cas, des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sévères sont survenues. Les patients doivent être interrogés concernant la survenue de symptômes évocateurs d'une réaction à la perfusion après le premier cycle de traitement. Il faut envisager la prise de mesures visant à empêcher la survenue de réactions sévères chez les patients ayant déjà présenté des réactions à la perfusion. Ces mesures préventives incluent l'administration d'antihistaminiques, d'antipyrétiques et de corticoïdes au cours des cycles de traitement suivants.

Les patients ayant présenté un Grade 3 ou de plus graves réactions de type allergique n'ont généralement subi aucune nouvelle exposition au chlorhydrate de bendamustine.

Contraception

Le chlorhydrate de bendamustine est tératogène et mutagène.

Les femmes ne doivent pas tomber enceintes pendant le traitement. Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement ni pendant les 6 mois suivant le traitement. Ils doivent éventuellement se renseigner concernant la conservation de sperme avant de débiter le traitement par le chlorhydrate de bendamustine, en raison du risque d'infertilité irréversible.

Extravasation

Une injection extravasale doit être arrêtée immédiatement. L'aiguille doit être retirée après une aspiration courte. La zone tissulaire atteinte doit ensuite être refroidie. Le bras doit être surélevé. L'intérêt d'un traitement additionnel tel que l'utilisation de corticoïdes n'a pas été clairement établi.

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.

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

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

En cas d'association du chlorhydrate de bendamustine à des agents myélosuppresseurs, l'effet sur la moelle osseuse, exercé par le chlorhydrate de bendamustine et/ou des médicaments administrés simultanément, peut se renforcer. Tout traitement diminuant l'indice de performance du patient ou altérant la fonction médullaire est susceptible d'augmenter la toxicité du chlorhydrate de bendamustine.

L'association du chlorhydrate de bendamustine avec la ciclosporine ou le tacrolimus peut entraîner une immunosuppression excessive s'accompagnant 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 pouvant entraîner une issue fatale. Ce risque est augmenté chez les patients déjà immunodéprimés au préalable en raison de leur maladie sous-jacente.

L'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 (CYP) intervient dans le métabolisme de la bendamustine (voir rubrique 5.2). Il existe donc un risque d'interactions avec des inhibiteurs du CYP1A2 tels que la fluvoxamine, la ciprofloxacine, l'aciclovir ou la cimétidine.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas suffisamment de données concernant l'utilisation du chlorhydrate de bendamustine chez la femme enceinte. Au cours 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). Le chlorhydrate de bendamustine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité. La mère doit être informée concernant les risques encourus par le fœtus. Si le traitement par le chlorhydrate de bendamustine est absolument nécessaire pendant la grossesse ou si celle-ci survient pendant le traitement, la patiente doit être informée concernant les risques pour l'enfant à naître et elle doit faire l'objet d'une surveillance attentive. La possibilité d'une consultation génétique devra être envisagée.

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

Fertilité

Il convient de conseiller aux hommes traités par le chlorhydrate de bendamustine de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement ni pendant les 6 mois suivant la fin du traitement. Ils doivent se renseigner concernant la conservation de sperme avant le traitement en raison du risque d'infertilité irréversible secondaire au traitement par le chlorhydrate de bendamustine.

Allaitement

On ne sait pas si la bendamustine est excrétée dans le lait maternel. Par conséquent, le chlorhydrate de bendamustine est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par le chlorhydrate de bendamustine.

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

Bendamustine EG a une influence important sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ataxie, une neuropathie périphérique et une somnolence ont été rapportées pendant le traitement par le chlorhydrate de bendamustine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter les tâches potentiellement dangereuses, telles que la conduite de véhicules et l'utilisation de machines, s'ils présentent ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents du chlorhydrate de bendamustine sont les réactions hématologiques (leucopénie, thrombopénie), les toxicités dermatologiques (réactions allergiques), les symptômes généraux (fièvre) et les symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements).

Le tableau suivant répertorie les données recueillies avec le chlorhydrate de bendamustine.

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1.000, < 1/100	Rare ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Très rare < 1/10.000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infection SAP* y compris infection opportuniste (p.e. Herpès zoster, cytomegalovirus, hépatite B)		Pneumonie à pneumocystis jirovecii	Septicémie	Pneumonie atypique primaire	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)		Syndrome de lyse tumorale	Syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë myéloïde			
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie SAP*, thrombopénie lymphopénie	Hémorragie, anémie, neutropénie	Pancytopénie	Insuffisance médullaire	Hémolyse	
Affections du système immunitaire		Hyper-sensibilité SAP*		Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde	Choc anaphylactique	

Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnie, vertiges		Somnolence, aphonie	Dysgueusie, paresthésies, neuropathie périphérique sensorielle, syndrome anticholinergique, troubles neurologiques, ataxie, encéphalite	
Affections cardiaques		Dysfonction cardiaque, telle que palpitations, angor, arythmies	Epanchement péricardique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque		Tachycardie	Fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Hypotension, hypertension		Insuffisance circulatoire aiguë	Phlébite	Pneumonie, hémorragie alvéolaire pulmonaire
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dysfonction pulmonaire			Fibrose pulmonaire	
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements	Diarrhée, constipation, stomatite			Hémorragie œsophagienne, hémorragie gastro-intestinale	
Affections hépatobiliaires						Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, troubles cutanés SAP* urticaire		Erythème, dermatite, prurit, éruption maculo-papuleuse, hyperhidrose		Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques)
Affections du rein et des voies urinaires						Insuffisance rénale
Affections des		Aménorrhée			Infertilité	

organes de reproduction et du sein						
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation des muqueuses, fatigue, pyrexie	Douleur, frissons, déshydratation, anorexie			Défaillance multi-organique	
Investigations	Diminution du taux d'hémoglobine, augmentation des taux de créatinine et d'urée	Augmentation des taux d'ASAT/ALAT, de phosphatase alcaline, de bilirubine, hypokaliémie				

*SAP: sans autre précision

(* = traitement combiné avec rituximab)

Description des effets indésirables sélectionnés

Suite à une administration extravasculaire accidentelle, des cas isolés de nécrose ont été rapportés ainsi qu'un syndrome de lyse tumorale et une anaphylaxie.

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 le site internet: www.afmps.be.

4.9 Surdosage

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

Au cours d'une étude ultérieure réalisée avec une perfusion de 30 minutes de chlorhydrate de bendamustine, administrée les jours 1 et 2 toutes les 3 semaines, la DMT était de 180 mg/m². La toxicité limitative de la dose était une thrombopénie de grade 4. La toxicité cardiaque n'était pas limitative de la dose avec ce schéma d'administration.

Contre-mesures

Il n'existe aucun antidote spécifique. Une greffe de moelle osseuse et des transfusions (plaquettes, culots globulaires) peuvent être réalisées ou des facteurs de croissance hématologiques peuvent être administrés comme contre-mesures efficaces pour contrôler les effets indésirables hématologiques.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacotherapeutique: agents antinéoplasiques, agents alkylants, code ATC: L01AA09

Le chlorhydrate de bendamustine est un agent alkylant antitumoral exerçant une activité unique. L'action antinéoplasique et cytocide du chlorhydrate de bendamustine repose essentiellement 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, sa synthèse et sa réparation sont déficientes. L'effet antitumoral du chlorhydrate de bendamustine a été démontré au cours de plusieurs études *in vitro* réalisées sur différentes lignées cellulaires tumorales humaines (cancer du sein, cancer du poumon à petites cellules et non à petites cellules, carcinome ovarien et différents types de leucémies), et *in vivo* dans différents modèles expérimentaux de tumeurs de souris, de rat et d'origine humaine (mélanome, cancer du sein, sarcome, lymphome, leucémie et cancer du poumon à petites cellules).

Le chlorhydrate de bendamustine a montré un profil d'activité sur les lignées cellulaires tumorales humaines différent de celui des autres agents alkylants. La substance active n'a présenté aucune résistance croisée ou qu'une résistance croisée très faible au niveau des lignées cellulaires tumorales humaines utilisant différents mécanismes de résistance, ce qui peut au moins partiellement s'expliquer par une interaction comparativement plus longue avec l'ADN. De plus, des études cliniques ont révélé l'absence de résistance croisée totale de la bendamustine avec les anthracyclines, les agents alkylants ou le rituximab. Cependant, le nombre de patients évalué est faible.

Leucémie lymphoïde chronique

L'indication de la bendamustine dans la leucémie lymphoïde chronique a été établie au cours d'une étude réalisée en ouvert, comparant la bendamustine avec le chlorambucil. 319 patients n'ayant reçu aucun traitement préalable et atteints d'une leucémie lymphoïde chronique de stade B ou C de Binet nécessitant un traitement, ont été inclus dans l'étude prospective, randomisée et multicentrique. Le traitement de première ligne par le chlorhydrate de bendamustine à raison de 100 mg/m² par voie i.v., administré les jours 1 et 2 (BEN), a été comparé au traitement par chlorambucil à raison de 0,8 mg/kg, administré les jours 1 et 15 (CLB), pendant 6 cycles dans les 2 bras. Les patients ont reçu de l'allopurinol afin de prévenir le syndrome de lyse tumorale.

La valeur médiane de survie sans progression a été significativement plus longue chez les patients recevant le traitement BEN que chez les patients 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 était de 19 mois avec le traitement BEN et de 6 mois avec le traitement CLB ($p < 0,0001$). L'évaluation du profil de sécurité pour chacun des deux traitements n'a révélé aucun effet indésirable imprévu, tant au niveau de la nature que de la fréquence. La dose de BEN a été réduite chez 34 % des patients. Le traitement BEN a été interrompu chez 3,9 % des patients en raison de réactions allergiques.

Lymphomes non hodgkiniens indolents

L'indication de la bendamustine dans le lymphome non hodgkinien indolent repose sur 2 études de phase II non contrôlées. Au cours de l'étude pivot, prospective, multicentrique et réalisée en ouvert, 100 patients présentant un lymphome non hodgkinien indolent à cellules B, réfractaire au rituximab en monothérapie ou en association, ont été traités par BEN en monothérapie. Les patients avaient reçu auparavant une médiane de 3 cycles de chimiothérapie ou de biothérapie. Le nombre médian de cures préalables par un traitement contenant du rituximab était de 2. Les patients n'avaient pas répondu au traitement ou avaient présenté une progression dans les 6 mois suivant le traitement par rituximab. La posologie de BEN était de 120 mg/m² IV, les jours 1 et 2, pour une durée planifiée d'au moins 6 cycles. La durée du traitement dépendait de la réponse à celui-ci (6 cycles planifiés). 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'on l'administrait à cette dose et selon ce schéma.

L'indication repose également sur une autre étude prospective, multicentrique, réalisée en ouvert impliquant 77 patients. La population de patients était plus hétérogène, incluant: lymphome non

hodgkinien à cellules B indolent ou transformé, réfractaire au rituximab en monothérapie ou en association. Les patients n'avaient pas répondu au traitement, avaient présenté une progression dans les 6 mois ou avaient présenté une réaction indésirable après un traitement précédent par rituximab. Les patients avaient reçu au préalable une médiane de 3 cycles de chimiothérapie ou de traitement biologique. Le nombre médian de cures précédentes par un traitement contenant du rituximab était de 2. Le taux de réponse globale était de 76 %, avec une durée médiane de réponse de 5 mois (29 semaines [IC à 95 %: 22,1-43,1]).

Myélome multiple

Au cours d'une étude prospective, réalisée en ouvert, randomisée et multicentrique, 131 patients présentant un myélome multiple à un stade avancé (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie-Salmon) ont été inclus. Le traitement de première ligne par l'association de chlorhydrate de bendamustine et de prednisone (BP) a été comparé au traitement par melphalan et prednisone (MP). La tolérance dans les deux bras de traitement était conforme au profil d'innocuité connu des médicaments respectifs avec des réductions de dose significativement plus importantes dans le bras BP. La posologie était de 150 mg/m² IV de chlorhydrate de bendamustine, les jours 1 et 2, ou de 15 mg/m² IV de melphalan, le jour 1, chacun en association avec la prednisone. La durée de traitement dépendait de la réponse et était en moyenne de 6,8 cycles pour le groupe BP et de 8,7 cycles pour le groupe MP.

La médiane de survie sans progression était plus longue dans le groupe des patients BP que dans le groupe des patients MP (15 mois [IC à 95%: 12-21] contre 12 mois [IC à 95%: 10-14], p = 0,0566). La durée médiane jusqu'à l'échappement thérapeutique était de 14 mois pour le traitement BP et de 9 mois pour le traitement MP. La durée de rémission était de 18 mois avec le traitement BP et de 12 mois avec le traitement MP. La différence de survie globale n'était pas significativement différente (35 mois pour BP contre 33 mois pour MP). Dans les deux groupes, la tolérance au traitement correspondait au profil de sécurité connu des 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 IV de 30 min de 120 mg/m² chez 12 sujets a été de 28,2 minutes.

Après l'administration d'une perfusion IV de 30 min, le volume central de distribution était de 19,3 l. A l'état d'équilibre, après une injection IV 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).

Métabolisme

La voie métabolique principale de la bendamustine est l'hydrolyse en monohydroxy- et dihydroxybendamustine. La formation de N-déméthyl-bendamustine et de gamma-hydroxy-bendamustine par métabolisme hépatique implique l'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 (CYP). L'autre voie importante 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 ou CYP 3A4.

Élimination

La clairance totale moyenne après une perfusion IV 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 retrouvée dans les urines en 24 heures. Les quantités excrétées dans les urines étaient par ordre décroissant: monohydroxy-bendamustine > bendamustine > dihydroxy-bendamustine > métabolite oxydé > N-déméthyl-bendamustine. Dans la bile, les métabolites éliminés sont principalement des métabolites polaires.

Insuffisance hépatique

Le profil pharmacocinétique n'était pas modifié chez les patients présentant une tumeur infiltrant 30-

70 % du foie et une insuffisance hépatique légère (taux sériques de bilirubine < 1,2 mg/dl). Il n'y avait aucune différence significative par rapport aux patients ayant des fonctions hépatique et rénale normales, au niveau des paramètres suivants: C_{max} , t_{max} , ASC, $t_{1/2\beta}$, volume de distribution et clairance. L'ASC et la clairance corporelle totale de la bendamustine sont inversement corrélées aux taux sériques de bilirubine.

Insuffisance rénale

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

Sujets âgés

Des sujets âgés de maximum 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 préclinique

Les effets indésirables non observés lors des études cliniques, mais survenus chez l'animal à des niveaux d'exposition similaires au niveau d'exposition clinique, et ayant une pertinence possible lors de son utilisation clinique, sont décrits ci-après.

L'examen anatomopathologique chez des chiens a montré à l'examen macroscopique une hyperhémie des muqueuses et des hémorragies au niveau du tractus gastro-intestinal. Des examens microscopiques ont mis en évidence des modifications importantes au niveau du tissu lymphatique témoignant d'une immunosuppression, des modifications tubulaires au niveau des reins et des testicules, ainsi qu'une atrophie et des nécroses au niveau de l'épithélium de la prostate.

Les études chez l'animal ont révélé que la bendamustine est toxique pour l'embryon et tératogène.

La bendamustine induit des aberrations chromosomiques et est mutagène tant in vivo qu'in vitro. Dans les études à long terme réalisées chez la souris femelle, la bendamustine est carcinogène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Solution pour perfusion

Après reconstitution et dilution, une stabilité physico-chimique a été démontrée pendant une durée de 3,5 heures à 25 °C/ 60 % HR et de 2 jours à une température entre 2 °C et 8 °C dans des poches en polyéthylène.

Du 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 de conservation avant l'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur et ne dépassent normalement pas 24 heures à

une température de 2 °C à 8 °C, à moins que la reconstitution/dilution (etc) n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre ambré de type I de 25 ml munis d'un bouchon en caoutchouc bromobutylique et d'un opercule de type flip-off en aluminium.

Flacons en verre ambré de type I de 50 ml munis d'un bouchon en caoutchouc bromobutylique et d'un opercule de type flip-off en aluminium.

Les flacons de 25 ml contiennent 25 mg de chlorhydrate de bendamustine et sont disponibles en emballages de 1, 5, 10 et 20 flacons.

Les flacons de 50 ml contiennent 100 mg de chlorhydrate de bendamustine et sont disponibles en emballages de 1 et 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lors de la manipulation du chlorhydrate de bendamustine, éviter l'inhalation et tout contact avec la peau ou les muqueuses (port de gants et de vêtements de protection!). Les parties du corps contaminées doivent être soigneusement rincées à l'eau et au savon; les yeux doivent être rincés avec une solution saline physiologique. Si possible, il est recommandé de travailler sous une hotte de protection spécifique (hotte à flux laminaire) avec une feuille de protection jetable, absorbante et imperméable aux liquides. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler les cytostatiques.

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables, puis diluée dans une solution de chlorure de sodium pour préparations injectables à 0,9 % et ensuite administrée en perfusion par voie intraveineuse. Les conditions d'asepsie doivent être respectées.

1. Reconstitution

La poudre doit être reconstituée immédiatement après l'ouverture du flacon.

Reconstituer chaque flacon de Bendamustine EG contenant 25 mg de chlorhydrate de bendamustine avec 10 ml d'eau pour préparations injectables en agitant.

Reconstituer chaque flacon de Bendamustine EG contenant 100 mg de chlorhydrate de bendamustine avec 40 ml d'eau pour préparations injectables en agitant.

La solution à diluer reconstituée contient 2,5 mg de chlorhydrate de bendamustine par ml et est une solution limpide et incolore.

2. Dilution

Dès qu'une solution claire est obtenue (généralement après 5 à 10 min), diluer immédiatement la dose totale recommandée de Bendamustine EG dans une solution de NaCl à 0,9 % pour obtenir un volume final d'environ 500 ml.

Bendamustine EG doit être dilué avec une solution de NaCl à 0,9 % et ne doit être dilué avec aucune autre solution injectable.

3. Administration

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

Les flacons sont exclusivement destinés à usage unique.

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

Eurogenerics SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bendamustine EG 2,5 mg/ml (25 mg): BE485404
Bendamustine EG 2,5 mg/ml (100 mg): BE485413

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

Date de première autorisation: 11/01/2016.
Date de dernier renouvellement: 25/10/2019

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

Date d'approbation du texte: 02/2021
Date de mise à jour du texte: 11/2020