ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BENDAMUSTINE MEDAC 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 forme de chlorhydrate de bendamustine monohydraté).

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

Après reconstitution conformément à la rubrique 6.6, 1 mL de solution à diluer contient 2,5 mg de chlorhydrate de bendamustine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre de couleur 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 la classification de Binet) chez les patients pour lesquels une polychimiothérapie comportant la fludarabine n'est pas appropriée.

Traitement en monothérapie des lymphomes non hodgkiniens indolents chez les patients dont la maladie a progressé pendant un traitement par le rituximab ou par un protocole comportant le rituximab ou dans les six mois suivant le traitement.

Traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie Salmon) en association avec la prednisone chez les patients âgés de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles à une greffe autologue de cellules souches et qui présentent lors du diagnostic une neuropathie clinique excluant l'utilisation de traitements comportant le thalidomide ou le bortézomib.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

En monothérapie dans le traitement 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.

En monothérapie dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens indolents réfractaires au rituximab

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

Myélome multiple

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

Insuffisance hépatique

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubinémie < 1,2 mg/dL). Une réduction de 30

% de la dose est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubinémie de 1,2 à 3,0 mg/dL).

Il n'existe pas de données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (bilirubinémie > 3,0 mg/dL) (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 10 mL/min. L'expérience chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée.

Population pédiatrique

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

Patients âgés

Il n'existe pas de données indiquant que des ajustements posologiques sont nécessaires chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes (voir rubrique 6.6).

La perfusion doit être administrée sous la surveillance d'un médecin qualifié et expérimenté dans 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 instauré si les taux de leucocytes et/ou de plaquettes ont diminué à < 3 000/µL ou < 75 000/µL respectivement (voir rubrique 4.3).

Le traitement doit être interrompu ou différé si les taux de leucocytes et/ou de plaquettes ont diminué à < 3 000/µL ou < 75 000/µL respectivement. Le traitement peut être repris lorsque les taux de leucocytes et de plaquettes ont augmenté à > 4 000/µL et > 100 000/µL respectivement.

Les nadirs leucocytaire et plaquettaire sont atteints entre le 14e et le 20e jour, avec une récupération en 3 à 5 semaines. Une surveillance stricte de la numération sanguine est recommandée 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 sévères au cours du cycle précédent. Une réduction de 50 % de la dose est recommandée en cas de toxicité de grade 3 des CTC. Une interruption du traitement est recommandée en cas de toxicité de grade 4 des CTC.

Si une modification de la dose est nécessaire chez un patient, la dose réduite calculée au cas par cas doit être administrée les jours 1 et 2 du cycle de traitement correspondant.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la 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 (bilirubinémie > 3,0 mg/dL),
- Ictère,
- Myélosuppression sévère et anomalies sévères de la numération sanguine (diminution des taux de leucocytes et/ou de plaquettes à < 3 000/µL ou < 75 000/µL respectivement),
- Intervention chirurgicale lourde 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 plaquettes, d'hémoglobine et de

polynucléaires neutrophiles doivent être contrôlés au moins une fois par semaine. Avant le début du prochain cycle de traitement, les valeurs suivantes sont recommandées : leucocytes > 4 000/µL et/ou plaquettes > 100 000/µL.

Infections

Des cas d'infections graves et fatales sont survenus avec le chlorhydrate de bendamustine, notamment des infections bactériennes (sepsis, pneumonie) et des infections 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 causer une lymphocytopénie prolongée (< 600/µL) et un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs (lymphocytes T auxiliaires) (< 200/µL) pendant au moins 7 – 9 mois après l'arrêt du traitement. La lymphopénie et l'appauvrissement des cellules T CD4-positifs sont plus prononcés lorsque la bendamustine est associée au rituximab. Les patients présentant une lymphopénie et un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs suivant le traitement par le chlorhydrate de bendamustine 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 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

Différentes réactions cutanées ont été rapportées. Ces événements consistaient notamment en rash, 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 événements sont survenus lorsque le chlorhydrate de bendamustine était administré en association avec d'autres agents anticancéreux et la relation précise est donc incertaine. En cas de survenue de réactions cutanées, celles-ci peuvent être progressives et devenir plus sévères lors des administrations ultérieures. En cas de progression des réactions cutanées, le traitement par BENDAMUSTINE MEDAC doit être suspendu ou arrêté. Quand le traitement par le chlorhydrate de bendamustine est suspecté d'avoir induit des réactions cutanées sévères, il doit être interrompu.

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.

Affections cardiaques

La kaliémie des patients présentant des affections cardiaques doit être surveillée étroitement pendant le traitement par le chlorhydrate de bendamustine ; lorsque la kaliémie est < 3,5 mEq/L, une supplémentation en potassium doit être administrée et un ECG doit être réalisé.

Des cas fatals d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque ont été rapportés avec le traitement au chlorhydrate de bendamustine. Les patients présentant de manière concomitante une pathologie cardiaque ou présentant des antécédents de pathologie cardiaque doivent être surveillés attentivement.

Nausées, vomissements

Un antiémétique peut être administré pour le traitement symptomatique des nausées et 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 dans les études cliniques. Il a tendance à survenir dans les 48 heures suivant la première administration de chlorhydrate de bendamustine et sans intervention, il peut entraîner une insuffisance rénale aiguë, voire le décès. Les mesures préventives telles que le maintien d'une hydratation adéquate, la surveillance étroite des paramètres de la biochimie sanguine, en particulier des 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 nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés lors de l'administration concomitante de bendamustine et d'allopurinol.

Anaphylaxie

Des réactions à la perfusion de chlorhydrate de bendamustine sont survenues fréquemment au cours des études cliniques. Les symptômes sont généralement légers et consistent en fièvre, frissons, prurit et rash. Dans de rares cas, des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sévères sont survenues. Les patients doivent être interrogés sur l'apparition de symptômes évocateurs d'une réaction à la perfusion après leur premier cycle de traitement. Des mesures visant à prévenir des réactions sévères, incluant l'administration d'antihistaminiques, d'antipyrétiques et de corticoïdes, doivent être envisagées lors des cycles suivants chez les patients ayant présenté antérieurement des réactions à la perfusion.

En général, le traitement n'était pas repris chez les patients ayant présenté des réactions de type allergique de grade ≥ 3.

Contraception

Le chlorhydrate de bendamustine est tératogène et mutagène.

Les femmes doivent éviter une grossesse pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après l'arrêt du traitement. Les hommes ne doivent pas procréer pendant le traitement et jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement. Ils doivent se faire conseiller sur la conservation du sperme avant le début du traitement par le chlorhydrate de bendamustine en raison de la possibilité de stérilité irréversible.

Extravasation

En cas d'extravasation, la perfusion doit être arrêtée immédiatement. L'aiguille doit être retirée après une aspiration brève et la zone affectée doit ensuite être refroidie. Le bras doit être surélevé. Le bénéfice de traitements supplémentaires tels que l'administration de corticoïdes n'a pas été clairement établi.

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

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

En cas d'association de BENDAMUSTINE MEDAC avec des agents myélosuppresseurs, l'effet sur la moelle osseuse de BENDAMUSTINE MEDAC et/ou des médicaments co administrés peut être potentialisé. Tout traitement entraînant une diminution de l'indice de performance du patient ou une altération de la fonction médullaire peut augmenter la toxicité de BENDAMUSTINE MEDAC.

L'association de BENDAMUSTINE MEDAC avec la ciclosporine ou le tacrolimus peut entraîner une immunosuppression excessive avec un risque de lymphoprolifération.

Les agents cytostatiques peuvent diminuer la formation d'anticorps après l'administration d'un vaccin à virus vivant et augmenter le risque d'infection pouvant être d'issue fatale. Ce risque est majoré chez les patients qui présentent déjà une immunosuppression due à la maladie sous-jacente.

L'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 (CYP) intervient dans le métabolisme de la bendamustine (voir rubrique 5.2). Par conséquent, il existe un potentiel d'interaction avec les inhibiteurs du CYP1A2 tels que la fluvoxamine, la ciprofloxacine, l'aciclovir et la cimétidine.

Population pédiatrique

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez l'homme et la femme

En raison du potentiel génotoxique de la bendamustine (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement par BENDAMUSTINE MEDAC et pendant les 6 mois après l'arrêt du traitement. Il est recommandé aux hommes d'utiliser des mesures contraceptives efficaces et de ne pas procréer pendant le traitement par BENDAMUSTINE MEDAC et pendant les 3 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de BENDAMUSTINE MEDAC chez la femme enceinte. Dans les études précliniques, le chlorhydrate de bendamustine a entraîné une létalité embryonnaire et fœtale et des effets tératogènes et génotoxiques (voir rubrique 5.3). BENDAMUSTINE MEDAC ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. La mère doit être informée du risque pour le fœtus. Si le traitement par de BENDAMUSTINE MEDAC est absolument nécessaire pendant la grossesse ou en cas de grossesse survenant pendant le traitement, la patiente doit être informée des risques pour l'enfant à naître et surveillée étroitement. La possibilité d'une consultation de conseil génétique doit être envisagée.

Allaitement

On ne sait pas si la bendamustine est excrétée dans le lait maternel ; par conséquent, BENDAMUSTINE MEDAC est contre indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec BENDAMUSTINE MEDAC.

Fertilité

Des effets indésirables sur la fertilité ont été observés dans des études effectuées chez l'animal (voir rubrique 5.3). Des conseils sur la conservation du sperme doivent être prodigués avant le traitement en raison de la possibilité de stérilité irréversible due au traitement par BENDAMUSTINE MEDAC.

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

Le chlorhydrate de bendamustine 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 pendant le traitement par le chlorhydrate de bendamustine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés que s'ils présentent ces symptômes, ils doivent éviter les activités potentiellement dangereuses telles que la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Liste tabulée des effets indésirables

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

Classe de systèmes d'organes	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 infesta-tions	Infections SAI, y compris infection opportuniste (par exemple Herpès zoster, cyto-mégalovirus, hépatite B)		Pneumonie à pneumocystis jirovecii	Sepsis	Pneumonie primitive atypique	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes		Syndrome de lyse tumorale	Syndrome myélo-dysplasique, leucémie aiguë myéloïde			
Affections hématolo-giques et du système lympha-tique	Leucopénie SAI, thrombopénie, lymphopénie	Hémorragie, anémie, neutropénie	Pancytopénie	Insuffisance médullaire	Hémolyse	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité SAI		Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde	Choc anaphylactique	
Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnie, vertiges		Somnolence, aphonie	Dysgueusie, paresthésie, neuropathie périphérique sensitive, syndrome anti-cholinergique, troubles neurologiques, ataxie, encéphalite	
Affections cardiaques		Troubles cardiaques tels que palpitations, angine de poitrine, arythmie	Epanchement péricardique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque		Tachycardie	Fibrillation auriculaire
Affections vasculaires		Hypotension,		Insuffisance	Phlébite	

Classe de systèmes d'organes	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)
		Hypertension		circulatoire aiguë		
Affections respira-toires, thoraciques et médiasti-nales		Insuffisance pulmonaire			Fibrose pulmonaire	Pneumonie, hémorragie alvéolaire pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissement	Diarrhée, constipation, stomatite			Hémorragie, œsophagite, hémorragie gastro-intestinale	
Affections hépato-biliaires						Insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, troubles cutanés SAI, urticaire		Erythème, dermatite, prurit, éruption maculo-papulaire, 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, diabète insipide néphrogénique
Affections des organes de repro-duction et du sein		Aménorrhée			Infertilité	
Troubles généraux et anomalies au site d'admini-stration	Inflammation muqueuse, fatigue, pyrexie	Douleur, frissons, déshydratation, anorexie			Défaillance multiviscérale	
Investiga-tions	Diminution de l'hémoglobine,	Augmentation de				

Classe de systèmes d'organes	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)
	augmentation de la créatinine, augmentation de l'urée	l'ASAT, augmentation de l'ALAT, augmentation de la bilirubine, hypokaliémie				

SAI = sans autre indication

(* = association thérapeutique avec rituximab)

Description de certains effets indésirables

Des cas isolés de nécrose après une administration extravasculaire accidentelle et de syndrome de lyse tumorale et d'anaphylaxie ont été observés.

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 système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Après administration d'une perfusion de 30 minutes de chlorhydrate de bendamustine toutes les 3 semaines, la dose maximale tolérée (DMT) était de 280 mg/m². Des événements cardiaques de grade 2 des CTC, qui étaient compatibles avec des anomalies de l'ECG de type ischémique sont survenus et ont été considérés comme toxicité dose limitante.

Dans une étude ultérieure au cours de laquelle le chlorhydrate de bendamustine était administré en perfusion de 30 minutes les jours 1 et 2 toutes les trois semaines, la DMT a été établie à 180 mg/m². La toxicité dose limitante était une thrombopénie de grade 4. La toxicité cardiaque n'était pas dose limitante avec ce schéma posologique.

Conduite à tenir

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Les mesures efficaces pour gérer les effets indésirables hématologiques peuvent être une greffe de moelle osseuse et des transfusions (plaquettes, culots globulaires) ou l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques.

Le chlorhydrate de bendamustine et ses métabolites peuvent être éliminés dans une faible mesure par la dialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, agents alkylants, code ATC : L01AA09.

Le chlorhydrate de bendamustine est un agent anticancéreux alkylant possédant une activité originale. L'effet antinéoplasique et cytocide du chlorhydrate de bendamustine repose essentiellement sur la formation de liaisons covalentes croisées par alkylation de l'ADN simple brin et double brin. De ce fait,

les fonctions de matrice de l'ADN et la synthèse et la réparation de l'ADN sont altérées. L'effet antitumoral du chlorhydrate de bendamustine a été démontré dans plusieurs études *in vitro* réalisées sur différentes lignées de cellules tumorales humaines (cancer du sein, cancer bronchique non à petites cellules et à petites cellules, cancer de l'ovaire et différents types de leucémies) et *in vivo* dans différents modèles tumoraux expérimentaux avec des tumeurs de souris, de rat et avec des tumeurs d'origine humaine (mélanome, cancer du sein, sarcome, lymphome, leucémie et cancer bronchique à petites cellules).

Dans les lignées de cellules tumorales humaines, le chlorhydrate de bendamustine a présenté un profil d'activité différent de celui des autres agents alkylants. Il n'a pas été observé de résistance croisée à la substance active, ou qu'une résistance très faible, dans les lignées de cellules tumorales humaines présentant différents mécanismes de résistance dus au moins en partie à une persistance comparativement plus longue d'une interaction avec l'ADN. De plus, des études cliniques ont montré l'absence de résistance croisée totale entre la bendamustine et les anthracyclines, les agents alkylants ou le rituximab. Cependant, le nombre de patients évalués est faible.

Leucémie lymphoïde chronique

L'indication dans la leucémie lymphoïde chronique est étayée par une seule étude en ouvert menée pour comparer la bendamustine au chlorambucil. L'étude prospective multicentrique randomisée a été menée chez 319 patients présentant une leucémie lymphoïde chronique de stade Binet B ou C non préalablement traités. Le traitement de première ligne par le chlorhydrate de bendamustine (BEN) 100 mg/m² par voie IV les jours 1 et 2 a été comparé au traitement par le chlorambucil (CLB) 0,8 mg/kg les jours 1 et 15, administrés pendant 6 cycles dans les deux bras. Les patients recevaient l'allopurinol pour la prévention du syndrome de lyse tumorale.

La survie sans progression médiane a été significativement plus longue chez les patients traités par la BEN que chez ceux traités par le CLB (21,5 *versus* 8,3 mois, $p < 0,0001$ lors du dernier suivi). Il n'a pas été observé de différence statistiquement significative de la survie globale (médiane non atteinte). La durée de rémission médiane a été de 19 mois avec la BEN et de 6 mois avec le CLB ($p < 0,0001$). L'évaluation des données de sécurité dans les deux bras n'a pas révélé d'effets indésirables inattendus en termes de nature et de fréquence. La dose de BEN a été réduite chez 34 % des patients. Le traitement par la BEN a été arrêté chez 3,9 % en raison de réactions allergiques.

Lymphomes non hodgkiniens indolents

L'indication dans les lymphomes non hodgkiniens indolents repose sur deux études de phase II non contrôlées. Dans l'étude pivot prospective multicentrique en ouvert, 100 patients présentant un lymphome non hodgkinien à cellules B indolent réfractaire au rituximab en monothérapie ou en association ont été traités par la BEN en monothérapie. Les patients avaient reçu antérieurement un nombre médian de trois cycles de chimiothérapie ou de biothérapie. Le nombre médian de cycles de traitement antérieur comportant le rituximab était de 2. Les patients n'avaient pas répondu ou avaient présenté une progression de la maladie dans les 6 mois suivant le traitement par le rituximab. La dose de BEN était de 120 mg/m² par voie IV les jours 1 et 2 programmés pendant au moins 6 cycles. La durée de traitement dépendait de la réponse (6 cycles programmés). Le taux de réponse globale, évaluée par un comité d'adjudication indépendant, a été de 75 %, dont 17 % de réponse complète (RC + réponse complète non confirmée [RCnc]) et 58 % de réponse partielle. La durée de rémission médiane a été de 40 semaines. La BEN administrée à cette dose et selon ce schéma posologique a été généralement bien tolérée.

L'indication est également étayée par une autre étude prospective multicentrique en ouvert menée chez 77 patients. La population était plus hétérogène et les patients présentaient des lymphomes non hodgkiniens à cellules B indolents ou transformés réfractaires au rituximab en monothérapie ou en association. Les patients n'avaient pas répondu ou avaient présenté une progression de la maladie dans les 6 mois suivant le traitement ou avaient présenté des effets indésirables lors du traitement antérieur par le rituximab. Les patients avaient reçu antérieurement un nombre médian de trois cycles de chimiothérapie ou de biothérapie. Le nombre médian de cycles de traitement antérieur comportant le rituximab était de 2. Le taux de réponse globale a été de 76 %, avec une durée de réponse médiane de 5 mois (29 [IC à 95 % : 22,1 ; 43,1] semaines).

Myélome multiple

Une étude prospective multicentrique, randomisée en ouvert, a été menée chez 131 patients présentant un myélome multiple de stade avancé (stade II en progression ou stade III de Durie Salmon). Le traitement de première ligne par le chlorhydrate de bendamustine en association avec la prednisone (BP) a été comparé au traitement par le melphalan plus prednisone (MP). La posologie était de 150 mg/m² de chlorhydrate de bendamustine par voie IV les jours 1 et 2 ou de 15 mg/m² de melphalan

par voie IV le jour 1, administrés chacun en association avec la prednisone. La durée de traitement dépendait de la réponse et était en moyenne de 6,8 cycles dans le bras BP et de 8,7 cycles dans le bras MP.

La survie sans progression médiane a été plus longue chez les patients recevant le traitement par BP que chez les patients du bras MP (15 [IC à 95 % : 12 ; 21] *versus* 12 [IC à 95 % : 10 ; 14] mois) (p = 0,0566). Le délai médian jusqu'à l'échec thérapeutique a été de 14 mois avec le traitement par BP et de 9 mois avec le traitement par MP. La durée de rémission a été de 18 mois dans le bras BP et de 12 mois dans le bras MP. La différence de survie globale n'était pas statistiquement significative (35 mois dans le bras BP *versus* 33 mois dans le bras MP). Dans les deux bras de traitement, la tolérance concordait avec le profil de sécurité connu de chaque médicament, avec des réductions de dose significativement plus nombreuses dans le bras BP.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après une perfusion IV de 30 minutes de 120 mg/m² chez 12 sujets, la demi-vie d'élimination $t_{1/2ß}$ était de 28,2 minutes.

Après une perfusion IV de 30 minutes, le volume central de distribution était de 19,3 litres. Après une injection IV en bolus, le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 15,8 à 20,5 litres.

Plus de 95 % de la substance active sont liés aux protéines plasmatiques (principalement à l'albumine).

Biotransformation

Une voie majeure d'élimination de la bendamustine est l'hydrolyse en monohydroxy- et dihydroxy-bendamustine. La formation de N-desméthyl-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 implique une conjugaison avec le glutathion.

In vitro, la bendamustine n'est pas un inhibiteur des CYP1A4, CYP2C9/10, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A4.

Elimination

Après une perfusion IV de 30 minutes de 120 mg/m² chez 12 sujets, la clairance totale moyenne était de 639,4 mL/minute. Environ 20 % de la dose administrés ont été retrouvés dans les urines dans les 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 essentiellement des métabolites polaires.

Insuffisance hépatique

Le profil pharmacocinétique n'était pas modifié chez les patients présentant un envahissement hépatique de 30 à 70 % et une insuffisance hépatique légère (bilirubinémie < 1,2 mg/dL). Il n'a pas été observé de différence significative en termes de C_{max}, t_{max} ASC, $t_{1/2ß}$, volume de distribution et clairance par rapport aux patients ayant des fonctions hépatique et rénale normales. L'ASC et la clairance corporelle totale de la bendamustine sont inversement corrélées à la bilirubinémie.

Insuffisance rénale

Il n'a pas été observé de différence significative en termes de C_{max}, t_{max} ASC, $t_{1/2ß}$, volume de distribution et clairance chez les patients ayant une clairance de la créatinine > 10 mL/min, y compris les patients sous dialyse, par rapport aux patients ayant des fonctions hépatique et rénale normales.

Sujets âgés

Des sujets d'un âge allant jusqu'à 84 ans ont été inclus dans les études pharmacocinétiques. L'âge avancé n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la bendamustine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.

Les examens histologiques chez le chien ont montré une hyperhémie des muqueuses et des hémorragies digestives visibles à l'examen macroscopique. Les examens microscopiques ont montré des modifications étendues du tissu lymphatique indiquant une immunosuppression et des modifications des tubules rénaux et des tubes séminifères ainsi qu'une atrophie et une nécrose de l'épithélium de la prostate.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence que la bendamustine est embryotoxique et tératogène.

La bendamustine induit des aberrations chromosomiques et est mutagène *in vivo* et *in vitro*. Les études à long terme chez la souris femelle ont montré que la bendamustine est cancérogène.

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, la stabilité physico chimique de la solution conservée dans des poches en polyéthylène a été démontrée pendant 3,5 heures à 25 °C/60 % HR et pendant 2 jours entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution/dilution a été effectuée 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

Flacon en verre brun de type I de 25 mL avec bouchon en caoutchouc bromobutyle et opercule en aluminium de type flip off.

Flacon en verre brun de type I de 50 mL avec bouchon en caoutchouc bromobutyle et opercule en aluminium de type flip off.

Les flacons de 25 mL contiennent 25 mg de chlorhydrate de bendamustine et sont présentés en boîtes de 1, 5 et 10 unités.

Les flacons de 50 mL contiennent 100 mg de chlorhydrate de bendamustine et sont présentés en boîtes de 1 et 5 unités.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Lors de la manipulation du chlorhydrate de bendamustine, éviter toute inhalation et tout contact avec la peau ou les muqueuses (porter des gants et des vêtements de protection !). Les parties du corps ayant été en contact avec le produit doivent être nettoyées soigneusement à l'eau et au savon, les yeux doivent être rincés avec du sérum physiologique. Si possible, il est recommandé de travailler dans des postes de sécurité spécifiques (hotte à flux laminaire) munis d'une feuille de protection jetable

absorbante et imperméables aux liquides. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler les agents cytostatiques.

La poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables, diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL), puis administrée en perfusion intraveineuse. Une technique aseptique doit être utilisée.

1. Reconstitution

La poudre doit être reconstituée immédiatement après ouverture du flacon.

Reconstituer chaque flacon de BENDAMUSTINE MEDAC contenant 25 mg de chlorhydrate de bendamustine dans 10 mL d'eau pour préparations injectables en agitant.

Reconstituer chaque flacon de BENDAMUSTINE MEDAC contenant 100 mg de chlorhydrate de bendamustine dans 40 mL d'eau pour préparations injectables en agitant.

La solution à diluer reconstituée contient 2,5 mg de chlorhydrate de bendamustine et se présente sous forme de solution incolore limpide.

2. Dilution

Dès qu'une solution limpide est obtenue (en général après 5 à 10 minutes), diluer immédiatement la dose recommandée totale de BENDAMUSTINE MEDAC avec une solution de NaCl à 0,9 % pour obtenir un volume final d'environ 500 mL.

BENDAMUSTINE MEDAC ne doit être dilué qu'avec une solution de NaCl à 0,9 % et pas avec d'autres solutions injectables.

3. Administration

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

Les flacons sont 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 MARCHE

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

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

- 34009 550 222 0 6 : Boîte de 1 flacon (verre brun type I) de 25 mL contenant 25 mg de poudre.
- 34009 550 222 1 3 : Boîte de 5 flacons (verre brun type I) de 25 mL contenant 25 mg de poudre.
- 34009 550 222 2 0 : Boîte de 10 flacons (verre brun type I) de 25 mL contenant 25 mg de poudre.
- 34009 550 222 4 4 : Boîte de 1 flacon (verre brun type I) de 50 mL contenant 100 mg de poudre.
- 34009 550 222 5 1 : Boîte de 5 flacons (verre brun type I) de 50 mL contenant 100 mg de poudre.

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

Date de première autorisation : 31 mars 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

29 septembre 2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes et services CANCEROLOGIE.

Prescription réservée aux spécialistes et services HEMATOLOGIE.

Prescription réservée aux spécialistes et services ONCOLOGIE MEDICALE.