RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de 20 ml contient 25 mg de chlorhydrate de bendamustine.

Un flacon de 50 ml contient 100 mg de chlorhydrate de bendamustine.

Après reconstitution 1 ml de solution à diluer contient 2,5 mg de chlorhydrate de bendamustine (voir rubrique 6.6).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée de couleur blanc à blanc cassé.

pH : 2,5-3,5.

Osmolalité : 200-320 mOsmol/Kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique (stade Binet B ou C) des patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.

Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent, en progression pendant ou dans les 6 mois, chez des patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association.

Traitement de première intention du myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie-Salmon) en association avec la prednisone chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles pour la greffe autologue de cellules souches et qui présentent une neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Leucémie lymphoïde chronique en monothérapie

100 mg/m^2 de surface corporelle de chlorhydrate de bendamustine à J1 et J2 ; toutes les 4 semaines, jusqu'à 6 fois.

Lymphomes non-hodgkiniens indolents en monothérapie chez les patients réfractaires au rituximab

120 mg/m^2 de surface corporelle de chlorhydrate de bendamustine à J1 et J2 ; toutes les 3 semaines au moins 6 fois.

Myélome multiple

120-150 mg/m^2 de surface corporelle de chlorhydrate de bendamustine à J1 et J2, 60 mg/m^2 de surface corporelle de prednisone en IV ou per os de J1 à J4 ; toutes les 4 semaines au moins 3 fois.

Insuffisance hépatique

Sur la base des données de pharmacocinétique, un ajustement de doses n'est pas nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (bilirubine sérique < 1,2 mg/dl). Une réduction de 30 % de la dose est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirubine sérique 1,2 - 3,0 mg/dl).

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

Insuffisance rénale

Sur la base des données de pharmacocinétique, un ajustement de doses n'est pas 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'a pas encore été établies. Les données actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour donner une recommandation sur la posologie.

Patients âgés

Il n'existe aucun élément suggérant que des ajustements posologiques soient nécessaires chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

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

La perfusion doit être administrée sous le contrôle d'un médecin qualifié et expérimenté en matière de chimiothérapie anticancéreuse.

L'insuffisance médullaire est liée à l'augmentation de la toxicité hématologique induite par la chimiothérapie.

Le traitement ne doit pas être débuté si le taux de leucocytes et/ou de plaquettes a chuté à des valeurs respectivement < 3 000/µl ou < 75 000/µl (voir rubrique 4.3).

Le traitement doit être interrompu ou reporté lorsque le taux de leucocytes et/ou de plaquettes a chuté à 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 14ème et le 20ème jour avec une régénération survenant après 3 à 5 semaines. Une surveillance stricte de la numération formule sanguine est recommandée entre les cycles de traitement (voir rubrique 4.4).

En cas de toxicité non-hématologique, la réduction de doses doit se baser sur les plus mauvais grades CTC du cycle précédent. Il est recommandé une diminution de dose de 50 % en cas d'apparition d'une toxicité de grade 3 et une interruption du traitement en cas d'apparition d'une toxicité de grade 4.

Si une adaptation de dose est nécessaire, la dose réduite, calculée individuellement, doit être administrée à J1 et J2 du cycle de traitement respectif.

Pour les instructions concernant la reconstitution 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 (bilirubine sérique > 3,0 mg/dl).
- Ictère.
- Myélosuppression sévère et anomalie importante de la numération formule sanguine (taux de leucocytes et/ou de plaquettes respectivement < 3 000/µl ou < 75 000/µl).
- Intervention chirurgicale lourde 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.

Dans le cas d'une myélosuppression liée au traitement, les taux de leucocytes, plaquettes, hémoglobine et polynucléaires neutrophiles doivent être surveillés au moins une fois par semaine.

Avant d'initier le cycle suivant, les valeurs recommandées de leucocytes et/ou de plaquettes sont respectivement : > 4 000/µl ou > 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 nombre 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 induite et un faible taux de lymphocytes T CD4-positifs suivant le traitement par le chlorhydrate de bendamustine, sont plus prédisposés aux infections (opportunistes). En cas de faible nombre de lymphocytes T CD4-positifs (<200/µl), une prophylaxie contre la Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) doit être envisagée. Les signes et symptômes respiratoires de tous les 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.

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.

Réactivation de l'hépatite B

Une réactivation de l'hépatite B a été observée chez des patients porteurs chroniques de ce virus après avoir reçu 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 porteurs du VHB qui requièrent un traitement à base de 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 ce plusieurs mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.8).

Réactions cutanées

Un certain nombre de réactions cutanées ont été rapportées telles que rash, réactions cutanées sévères et exanthème bulleux. Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS) parfois fatals, ont été rapportés lors de l'utilisation du chlorhydrate de bendamustine. Les patients doivent être informés des signes et symptômes de ces réactions par leurs prescripteurs et doivent être avisés de consulter immédiatement un médecin s'ils présentent ces symptômes. Certains événements ont été observés lorsque le chlorhydrate de bendamustine était administré en association avec d'autres agents anticancéreux. De ce fait, la responsabilité est incertaine. 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 BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être suspendu ou interrompu. Dans le cas où le traitement par le chlorhydrate de bendamustine est suspecté d'avoir induit des réactions cutanées sévères, il doit être interrompu.

Troubles cardiaques

Pendant le traitement avec le chlorhydrate de bendamustine, la kaliémie doit être surveillée attentivement chez les patients présentant des troubles cardiaques et une supplémentation en potassium doit être administrée lorsque la kaliémie est < 3,5 mEq/l, 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 des vomissements.

Syndrome de lyse tumorale

Lors des essais cliniques, un syndrome de lyse tumorale (SLT), associé au traitement par la bendamustine a été rapporté au cours du traitement. Ce syndrome tend à survenir dans les 48 heures après la 1ère administration 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 et une surveillance rapprochée du bilan sanguin, en particulier des concentrations en potassium et en 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 nécroses

toxiques épidermiques ont été rapportés lors de l'administration concomitante de la bendamustine et d'allopurinol.

Anaphylaxie

Des réactions à la perfusion du chlorhydrate de bendamustine ont été observées fréquemment au cours des essais cliniques. Les symptômes sont généralement légers et incluent fièvre, frissons, prurit et rash. Dans de rares cas, des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes ont été observées. Les patients doivent être interrogés sur la survenue de symptômes suggérant une réaction à la perfusion après le premier cycle de traitement. Afin de prévenir le risque de réactions sévères chez les patients ayant déjà présenté des réactions à la perfusion, des mesures préventives incluant l'administration d'antihistaminiques, d'antipyrétiques et de corticoïdes au cours des cycles de traitement suivants, doivent être mises en œuvre.

Les patients qui ont présenté un Grade 3 ou une réaction allergique plus importante n'ont généralement pas été retraités par la bendamustine.

Contraception

Le chlorhydrate de bendamustine est tératogène et mutagène. Les femmes ne doivent pas débuter une grossesse pendant le traitement. Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement et ce jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci. Ils doivent éventuellement s'enquérir de la possibilité de conservation de leur sperme avant de débuter 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 après une aspiration courte. La zone affectée doit ensuite être refroidie. Le bras doit être surélevé. L'intérêt d'un traitement additionnel comme l'utilisation de corticoïdes n'a pas été clairement établi.

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 de la bendamustine à des agents myélosuppresseurs, l'effet sur la moelle osseuse de la bendamustine et/ou des médicaments associés peut être potentialisé. Tout traitement diminuant l'indice de performance du patient ou altérant la fonction médullaire est susceptible d'augmenter la toxicité de la bendamustine.

L'association de la bendamustine avec de la ciclosporine ou du tacrolimus peut entraîner une importante immunosuppression avec un risque de lymphoprolifération.

Les agents cytostatiques peuvent réduire la formation d'anticorps lors de l'utilisation de vaccins à virus vivants atténués et augmenter le risque d'infection pouvant entraîner une issue fatale. Ce risque est augmenté chez les patients qui présentent déjà une immunosuppression due à leur maladie sous-jacente.

L'isoenzyme 1A2 du cytochrome P450 (CYP) intervient dans le métabolisme de la bendamustine (voir rubrique 5.2). De ce fait, il existe une interaction potentielle avec des 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

Fertilité

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces avant et pendant le traitement par BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Les hommes traités par BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion doivent être avertis de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et ce jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci. Ils doivent être informés de la possibilité de conservation de leur sperme avant le traitement en raison du risque d'infertilité irréversible au cours du traitement par BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Grossesse

Il n'existe pas suffisamment de données concernant l'utilisation du chlorhydrate de bendamustine chez la femme enceinte. Lors des études précliniques, le chlorhydrate de bendamustine s'est révélé embryo-fœtotoxique, tératogène et génotoxique (voir rubrique 5.3). BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion ne doit pas être administré pendant la grossesse sauf si absolument nécessaire. La mère doit être informée sur les risques encourus par le fœtus. Si le traitement par BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion est absolument nécessaire pendant la grossesse ou si celle-ci survient au cours du traitement, la patiente doit être informée sur les risques qu'encourt l'enfant à naître et elle doit être attentivement surveillée. La possibilité d'une consultation génétique devra être envisagée.

Allaitement

Le passage de la bendamustine dans le lait maternel n'est pas connu. Par conséquent, BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). L'allaitement doit être arrêté en cas de traitement par BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion.

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 chlorhydrate de bendamustine (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés que s'ils présentent ces symptômes, ils doivent éviter d'entreprendre des tâches potentiellement dangereuses telles que conduire ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

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

Le tableau ci-après répertorie les données recueillies avec le chlorhydrate de bendamustine.

MedDRA Classe de systèmes d'organes	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 être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infection SAP incluant Infection opportuniste (ex : virus du zona, cytomégalovirus, hépatite B)		Pneumonie à pneumocystis jirovecii	Septicémie	Pneumopathie atypique primaire	
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (ex : kystes et polypes)		Syndrome de lyse tumorale	Syndrome myélodys-plasique, leucémie myéloïde aiguë			
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie SAP, thrombopénie, lymphopénie	Hémorragie, anémie, neutropénie	Pancytopénie	Insuffisance médullaire	Hémolyse	
Affections du système immunitaire		Réaction d'hypersensibilité SAP		Réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde	Choc anaphylactique	
Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnie, Vertiges		Somnolence, aphonie	Dysgueusie paresthésie, neuropathie sensorielle périphérique, 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, hypertension		Insuffisance circulatoire aiguë	Phlébite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Insuffisance pulmonaire			Fibrose pulmonaire	Pneumonie, hémorragie alvéolaire pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissement	Diarrhée, constipation, stomatite			Hémorragie œsophagienne, hémorragie digestive	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie, troubles cutanés SAP, Urticaire		Erythème, dermatite, prurit, éruption maculo-papuleuse, rash, hyperhidrose		Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS)*
Affections du rein et des voies urinaires						Insuffisance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein		Aménorrhée			Infertilité	
Affections hépatobiliaires						Insuffisance hépatique

MedDRA Classe de systèmes d'organes	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 être estimée sur la base des données disponibles)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Inflammation des muqueuses, fatigue, fièvre	Douleur, frissons, déshydratation, anorexie			Défaillance multi-organe	
Investigations	Diminution du taux d'hémoglobine, augmentation de la créatinine et de l'urée	Augmentation du taux des ASAT/ ALAT, des phosphatases alcalines, de la bilirubine, hypo-kaliémie				

SAP: sans autre précision.

(* = traitement combiné avec rituximab)

Description d'effets indésirables spécifiques

Après administration extra-vasculaire 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 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 : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Après administration par perfusion de 30 minutes de bendamustine une fois toutes les 3 semaines, la dose maximale tolérée (DMT) a été de 280 mg/m^2. La survenue d'évènements cardiaques de grade II CTC, compatibles avec les modifications de l'ECG de type ischémique a été considérée comme dose-limitant.

Dans une étude postérieure avec une perfusion de 30 minutes à J1 et J2 toutes les 3 semaines, la DMT a été de 180 mg/m^2. La toxicité dose-limitante était une thrombopénie de grade IV. La toxicité cardiaque n'a pas été dose-limitante avec ce schéma d'administration.

Mesures à prendre

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Pour contrecarrer efficacement les effets indésirables hématologiques, une greffe de moelle osseuse et des transfusions (plaquettes, culots globulaires) ou l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être réalisées.

Le chlorhydrate de bendamustine et ses métabolites sont dialysables dans une faible mesure.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, agents alkylants, Code ATC : L01AA09.

Le chlorhydrate de bendamustine est un agent alkylant antitumoral possédant une activité originale. L'action anti-néoplasique et cytocide du chlorhydrate de bendamustine est essentiellement basée sur l'établissement de liaisons covalentes croisées par alkylation de 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 dans de nombreuses 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 tumeur de la souris, du 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 pas ou très peu montré de résistances croisées dans les lignées cellulaires tumorales humaines qui ont différents mécanismes de résistance aux médicaments, au moins en partie en raison de la persistance, comparativement plus longue, de l'interaction avec l'ADN. De plus, des études cliniques ont montré 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.

<u>Leucémie lymphoïde chronique</u>

L'indication dans la leucémie lymphoïde chronique a été établie avec une seule étude en ouvert, comparant la bendamustine avec le chlorambucil. Lors de l'étude prospective, randomisée, multicentrique, 319 patients n'ayant reçu aucun traitement préalable, présentant une leucémie lymphoïde chronique de stade Binet B ou C nécessitant un traitement, ont été inclus. Le traitement de première intention par le chlorhydrate de bendamustine 100 mg/m^2 IV à J1 et J2 (BEN) a été comparé au traitement par du chlorambucil 0,8 mg/kg à J1 et J15 (CLB) pendant 6 cycles dans les 2 bras. Les patients ont reçu de l'allopurinol afin de prévenir le syndrome de lyse tumorale.

La 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 versus 8,3 mois, $p < 0,0001$ dans le dernier rapport de suivi). La survie globale n'était pas statistiquement significativement différente (médiane non atteinte). La durée médiane de rémission a été 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 pas montré d'effet indésirable inattendu tant dans leur type que dans leur fréquence. La dose de BEN a été réduite chez 34% des patients. Le traitement avec BEN a été interrompu chez 3,9% des patients en raison de réactions allergiques.

<u>Lymphome non-hodgkinien indolent</u>

L'indication dans le lymphome non-hodgkinien indolent s'appuie sur 2 études non contrôlées, de phase II. Lors de 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 BEN en monothérapie. Les patients avaient reçu auparavant une médiane de 3 cycles de chimiothérapie ou de biothérapie.

Le nombre médian de cures précédentes par un traitement contenant du rituximab était de 2. Les patients étaient soit non répondeurs, soit avaient progressé dans les 6 mois, après un traitement par rituximab. La posologie de BEN était de 120 mg/m^2 IV à J1 et J2 planifiée pour 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 relecture indépendant, a été de 75%, dont 17% de réponse complète (RC et RCu) et 58% de réponse partielle.

La durée médiane de rémission a été de 40 semaines. BEN a été en général bien toléré lors de son administration à cette dose et selon ce schéma d'administration.

L'indication est également basée sur une autre étude prospective, multicentrique, en ouvert, ayant inclus 77 patients. La population de patients était plus hétérogène et incluait : lymphome non-hodgkinien à cellules B indolent ou transformé, réfractaire au rituximab en monothérapie ou en association. Les patients étaient soit non répondeurs, soit avaient progressé dans les 6 mois, soit avaient présenté des effets indésirables après un traitement précédent par rituximab. Les patients avaient précédemment reçu 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 a été de 76%, avec une durée médiane de réponse de 5 mois (29 semaines [95% IC : 22,1 ; 43,1]).

Myélome multiple

Lors d'une étude prospective, en ouvert, randomisée, 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 en première intention par l'association du chlorhydrate de bendamustine et de la prednisone (BP) a été comparé à l'association de melphalan et de prednisone (MP). La tolérance dans les deux bras du 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/m^2 IV de chlorhydrate de bendamustine à J1 et J2 ou de 15 mg/m^2 IV de melphalan à J1 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 8,7 cycles pour le groupe MP.

La médiane de survie sans progression a été plus longue dans le groupe BP que dans le groupe MP (15 mois [95% IC 12-21] versus 12 mois [95% IC 10-14], p = 0,0566). Le temps médian jusqu'à échec thérapeutique a été de 14 mois pour le traitement BP et 9 mois pour le traitement MP. La durée de rémission a été de 18 mois avec le traitement BP et de 12 mois avec le traitement MP. La survie globale n'était pas significativement différente (35 mois pour BP versus 33 mois pour MP). Le profil de sécurité pour chacun des deux traitements correspondait au profil de tolérance attendu des deux médicaments avec significativement plus de réduction de dose dans le bras BP.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

La demi-vie d'élimination $t_{1/2ß}$ après une perfusion IV de 30 min de 120 mg/m^2 chez 12 sujets a été de 28,2 minutes. Après l'administration d'une perfusion IV de 30 min, le volume central de distribution a été de 19,3 L. A l'état d'équilibre après une injection IV en bolus, le volume de distribution était compris entre 15,8 et 20,5 L.

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

Biotransformation

La voie métabolique principale de la bendamustine est une hydrolyse en monohydroxy- et dihydroxy-bendamustine. La formation de N-desméthyl-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 le CYP 1A4, CYP 2C9/10, CYP 2D6, CYP 2E1 ou le CYP 3A4.

Elimination

La clairance totale moyenne après une perfusion IV de 30 minutes de 120 mg/m^2 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 le monohydroxy-bendamustine > bendamustine > dihydroxy-bendamustine

> métabolite oxydé > N-desméthyl-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 (bilirubine sérique < 1,2 mg/dl). Il n'y avait pas de différence significative sur C_{max}, t_{max}, AUC, $t_{1/2ß}$, volume de distribution et clairance par rapport aux patients ayant des fonctions hépatiques et rénale normales. L'AUC et la clairance corporelle totale de la bendamustine sont inversement corrélées à la bilirubine sérique.

Insuffisance rénale

Aucune différence significative sur C_{max}, t_{max}, AUC, $t_{1/2ß}$, 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 ceux ayant des fonctions hépatique et rénale normales.

Sujets âgés

Des sujets âgés jusqu'à 84 ans ont été inclus dans des études de pharmacocinétique. Un grand âge n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de la bendamustine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des effets indésirables non observés lors des études cliniques, mais survenus chez l'animal lors d'une exposition au produit à un niveau équivalent à celui utilisé dans les études cliniques, 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.

Chez l'animal, des études ont montré que la bendamustine était embryotoxique et tératogène.

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

Avant ouverture : 3 ans.

La poudre doit être reconstituée immédiatement après ouverture du flacon.

La solution reconstituée doit être diluée immédiatement dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%).

Solution pour perfusion :

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

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf en cas de reconstitution/dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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 (verre brun de type I) de 20 ml muni d'un bouchon en caoutchouc serti d'une capsule en aluminium de type flip-off verte ou bleue.

Un flacon de 20 ml contient 25 mg de chlorhydrate de bendamustine, boîte de 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Lors de la manipulation de BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion, l'inhalation, le contact avec la peau ou les muqueuses doivent être évités (port de gants et de vêtements de protection). Les parties du corps contaminées doivent être soigneusement rincées avec de l'eau et du 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) dans laquelle aura été disposée une feuille de protection absorbante et imperméable aux liquides. Les femmes enceintes du personnel ne doivent pas manipuler de produits antinéoplasiques.

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 9 mg/ml (0,9 %) et ensuite administrée en perfusion par voie intraveineuse. Les conditions d'asepsie et de sécurité exigées pour une injection intraveineuse doivent être respectées.

1. Reconstitution

Reconstituer chaque flacon de BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion contenant 25 mg de chlorhydrate de bendamustine en mélangeant la poudre par agitation, dans 10 ml d'eau pour préparations injectables.

Reconstituer chaque flacon de BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion contenant 100 mg de chlorhydrate de bendamustine en mélangeant la poudre par agitation, dans 40 ml d'eau pour préparations injectables.

La solution concentrée reconstituée contient 2,5 mg/ml de chlorhydrate de bendamustine. La solution est incolore à jaune pâle.

2. Dilution

Dès qu'une solution claire est obtenue (généralement après 5 à 10 min), il est recommandé de diluer immédiatement la totalité de la dose de BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5

mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion dans une solution de NaCl 9 mg/ml (0,9 %) pour obtenir une solution finale d'environ 500 ml.

BENDAMUSTINE FRESENIUS KABI 2,5 mg/mL, poudre pour solution à diluer pour perfusion ne doit être dilué qu'avec une solution de NaCl 9 mg/ml (0,9 %) et aucune autre solution injectable.

3. Administration

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

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

FRESENIUS KABI FRANCE
5, PLACE DU MARIVEL
92310 SEVRES
FRANCE

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

- 34009 550 317 3 4 : 25 mg en flacon (verre brun type I), boîte de 1.

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

AMM : 03/05/2017 / Renouvellement : 24/03/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

24/03/2022

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.