

MONOGRAPHIE
AVEC LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

P^rBENVYON^{MC}

(chlorhydrate de bendamustine pour injection)
25 mg/mL, solution stérile, voie intraveineuse
(en fioles à 25 mg/1 mL, à 100 mg/4 mL et à 200 mg/8 mL)

AVERTISSEMENT : Solution concentrée
À diluer avant l'administration

Antinéoplasique

Pfizer Canada SRI

Date d'approbation initiale :
12 janvier 2022

17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Numéro de contrôle de la présentation : 248962

Marque de commerce de Pfizer Inc.
Pfizer Canada SRI, licencié

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques | 5 |
| 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique | 5 |
| 4.3 Reconstitution | 6 |
| 4.4 Administration | 7 |
| 4.5 Dose oubliée | 8 |
| 5 SURDOSAGE | 8 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 8 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 9 |
| 7.1 Populations particulières | 13 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 13 |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent | 13 |
| 7.1.3 Enfants | 14 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 14 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 14 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 14 |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques | 15 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 8.2.1 | Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants..... | 19 |
| 8.3 | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques | 19 |
| 8.4 | Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives | 20 |
| 8.5 | Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation | 22 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 22 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 22 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament..... | 22 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment..... | 23 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 23 |
| 9.7 | Interactions médicament-analyses de laboratoire | 23 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 23 |
| 10.1 | Mode d'action | 23 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 23 |
| 10.3 | Pharmacocinétique | 24 |
| 11 | CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 26 |
| 12 | PARTICULARITÉ DE MANIPULATION DU PRODUIT | 27 |
| | PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 28 |
| 13 | RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 28 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 28 |
| 14.1 | Plan et caractéristiques démographiques | 28 |
| 14.2 | Résultats..... | 32 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 34 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 35 |
| | RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS | 38 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BENVYON (chlorhydrate de bendamustine pour injection) est indiqué pour :

- le traitement du lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B indolent récidivant n'ayant pas répondu à un traitement à base de rituximab ou ayant progressé durant le traitement à base de rituximab ou peu de temps après.

L'efficacité de BENVYON chez les patients atteints d'un LNH à cellules B indolent est fondée sur le taux de réponse globale et la durée de réponse obtenus lors d'une étude déterminante à groupe unique où la bendamustine a été administrée en monothérapie à des patients qui avaient déjà reçu une chimiothérapie et dont le LNH n'avait pas répondu à un traitement par le rituximab ou à base de rituximab ou avait progressé durant le traitement ou au cours des 6 mois subséquents (*voir 14 ESSAIS CLINIQUES*).

- le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) symptomatique n'ayant jamais été traitée auparavant.

L'approbation de BENVYON dans le traitement de la LLC est fondée sur l'avantage de la bendamustine par rapport au chlorambucil quant à la survie sans progression et au taux de réponse globale lors d'une seule étude comparative avec randomisation. Cette étude n'a pas montré de prolongation de la survie globale ni d'amélioration de la qualité de vie sous bendamustine. L'efficacité par rapport à des traitements de première intention autres que le chlorambucil n'a pas été établie.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de la bendamustine n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (*voir 7.1.3 Enfants*).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Dans les populations de patients atteints d'un LNH ou d'une LLC, on n'a pas observé de différences cliniquement significatives entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes quant à l'efficacité et aux effets indésirables.

2 CONTRE-INDICATIONS

BENVYON est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Effets indésirables cliniquement importants :

- insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde, parfois mortels (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire*);
- myélosuppression (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique*);
- infections, parfois mortelles (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique*);
- cancers secondaires (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogenèse et mutagenèse*);
- réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson [SJS], nécrolyse épidermique toxique [syndrome de Lyell] et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS]), parfois mortelles (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil tégumentaire*).

BENVYON **ne doit pas** être utilisé en présence :

- d'une infection grave (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire*).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il convient de reporter l'administration de BENVYON en présence d'un effet toxique hématologique de grade 4 ou non hématologique de grade ≥ 2 et cliniquement significatif. Une fois la manifestation non hématologique ramenée à un grade ≤ 1 ou après l'amélioration des numérations sanguines (nombre absolu de polynucléaires neutrophiles $\geq 1 \times 10^9/L$, nombre de plaquettes $\geq 75 \times 10^9/L$), le médecin traitant peut, s'il le juge opportun, reprendre le traitement par BENVYON à une dose moindre selon les modalités décrites ci-après pour les LNH et la LLC.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication de BENVYON chez les enfants (voir 7.1.3 Enfants).

Posologie dans les LNH

Il est recommandé d'administrer BENVYON en monothérapie à raison de 120 mg/m² par voie intraveineuse (i.v.) en 60 minutes les jours 1 et 2 d'un cycle de 21 jours, pendant un maximum de 8 cycles.

Ajustements posologiques dans les LNH

Ajustements posologiques en cas d'hématotoxicité : En présence d'une manifestation de grade 4, réduire la dose à 90 mg/m² les jours 1 et 2 de chaque cycle; en cas de réapparition d'un effet toxique de grade 4, réduire la dose à 60 mg/m² les jours 1 et 2 de chaque cycle.

Ajustements posologiques en cas de toxicité non hématologique : En présence d'une manifestation de grade ≥ 3 , réduire la dose à 90 mg/m² les jours 1 et 2 de chaque cycle; en cas de réapparition d'un effet toxique de grade ≥ 3 , réduire la dose à 60 mg/m² les jours 1 et 2 de chaque cycle.

Posologie dans la LLC

Il est recommandé d'administrer BENVYON en monothérapie à raison de 100 mg/m² par voie intraveineuse en 30 minutes les jours 1 et 2 d'un cycle de 28 jours, pendant un maximum de 6 cycles.

Ajustements posologiques et reprise du traitement dans la LLC

Ajustements posologiques en cas d'hématotoxicité : En présence d'une manifestation de grade ≥ 3 , réduire la dose à 50 mg/m² les jours 1 et 2 de chaque cycle; en cas de réapparition d'un effet toxique de grade ≥ 3 , réduire la dose à 25 mg/m² les jours 1 et 2 de chaque cycle.

Ajustements posologiques en cas de toxicité non hématologique : En présence d'une manifestation de grade ≥ 3 cliniquement significative, réduire la dose à 50 mg/m² les jours 1 et 2 de chaque cycle.

Dans les cas de LLC, le médecin traitant pourra augmenter la dose lors des cycles subséquents s'il le juge opportun.

4.3 Reconstitution

Aucune reconstitution n'est nécessaire pour l'administration de BENVYON. Voir la section **Dilution pour perfusion intraveineuse** ci-après pour obtenir de plus amples directives.

Dilution pour perfusion intraveineuse

AVERTISSEMENT : BENVYON est une solution concentrée qui doit être diluée directement dans une solution pour perfusion avant l'administration.

Prélever de manière aseptique le volume nécessaire à l'administration de la dose prescrite (en fonction d'une concentration de 25 mg/mL; voir tableau 1) et transférer immédiatement la solution dans une poche pour perfusion de 500 mL contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP (solution physiologique salée). On peut remplacer la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, par une solution injectable de dextrose à 2,5 %/chlorure de sodium à 0,45 %, USP, en poche pour perfusion de 500 mL. Il est possible d'utiliser soit une poche pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), soit une poche multicouche en PVC et en polyéthylène. Le mélange final contenu dans la poche pour perfusion doit renfermer une concentration de chlorhydrate de bendamustine de 0,2 à 0,6 mg/mL. Après le transfert, bien mélanger le contenu de la poche pour perfusion. La solution obtenue doit être limpide et incolore à jaune pâle.

Diluer le produit à l'aide soit d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, soit d'une solution injectable de dextrose à 2,5 %/chlorure de sodium à 0,45 %, USP, selon les instructions du tableau 1. Aucun autre diluant ne s'est révélé compatible.

Tableau 1 : Volume (mL) de BENVYON nécessaire pour la dilution dans 500 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP (solution physiologique salée) ou de solution injectable de dextrose à 2,5 %/chlorure de sodium à 0,45 %, USP, pour une surface corporelle (m²) et une dose (mg/m²) données

| Surface corporelle (m ²) | Volume de BENVYON à prélever (mL) | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | 120 mg/m ² | 100 mg/m ² | 90 mg/m ² | 60 mg/m ² | 50 mg/m ² | 25 mg/m ² |
| 1 | 4,8 | 4 | 3,6 | 2,4 | 2 | 1 |
| 1,1 | 5,3 | 4,4 | 4 | 2,6 | 2,2 | 1,1 |
| 1,2 | 5,8 | 4,8 | 4,3 | 2,9 | 2,4 | 1,2 |
| 1,3 | 6,2 | 5,2 | 4,7 | 3,1 | 2,6 | 1,3 |
| 1,4 | 6,7 | 5,6 | 5 | 3,4 | 2,8 | 1,4 |
| 1,5 | 7,2 | 6 | 5,4 | 3,6 | 3,0 | 1,5 |
| 1,6 | 7,7 | 6,4 | 5,8 | 3,8 | 3,2 | 1,6 |
| 1,7 | 8,2 | 6,8 | 6,1 | 4,1 | 3,4 | 1,7 |
| 1,8 | 8,6 | 7,2 | 6,5 | 4,3 | 3,6 | 1,8 |
| 1,9 | 9,1 | 7,6 | 6,8 | 4,6 | 3,8 | 1,9 |
| 2 | 9,6 | 8 | 7,2 | 4,8 | 4 | 2,0 |
| 2,1 | 10,1 | 8,4 | 7,6 | 5 | 4,2 | 2,1 |
| 2,2 | 10,6 | 8,8 | 7,9 | 5,3 | 4,4 | 2,2 |
| 2,3 | 11 | 9,2 | 8,3 | 5,5 | 4,6 | 2,3 |
| 2,4 | 11,5 | 9,6 | 8,6 | 5,8 | 4,8 | 2,4 |
| 2,5 | 12 | 10 | 9 | 6 | 5 | 2,5 |
| 2,6 | 12,5 | 10,4 | 9,4 | 6,2 | 5,2 | 2,6 |
| 2,7 | 13,0 | 10,8 | 9,7 | 6,5 | 5,4 | 2,7 |
| 2,8 | 13,4 | 11,2 | 10,1 | 6,7 | 5,6 | 2,8 |
| 2,9 | 13,9 | 11,6 | 10,4 | 7 | 5,8 | 2,9 |
| 3 | 14,4 | 12 | 10,8 | 7,2 | 6 | 3,0 |

Remarque : Les zones ombrées représentent des concentrations du produit situées à l'extérieur de la plage recommandée (de 0,2 à 0,6 mg/mL).

Lorsque la solution et le contenant le permettent, on doit inspecter visuellement les produits parentéraux avant de les administrer pour vérifier la présence de particules et la couleur. Il convient de jeter toute portion inutilisée conformément aux modalités de mise au rebut des antinéoplasiques en vigueur dans l'établissement

4.4 Administration

À la température ambiante, BENVYON est une solution limpide, incolore à jaune, prête à être diluée. Conserver BENVYON au réfrigérateur, à la température recommandée (entre 2 °C et 8 °C). Laisser la fiole atteindre la température ambiante (de 15 °C à 30 °C) avant l'utilisation. En présence de particules après l'atteinte de la température ambiante, ne pas utiliser le produit.

La fiole de BENVYON ne contient pas d'agent de conservation antimicrobien. BENVYON doit être dilué à l'aide de l'une des solutions recommandées avant son administration. On doit préparer le mélange le

plus près possible du moment de l'administration (voir **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**).

4.5 Dose oubliée

Le traitement par BENVYON doit se dérouler selon un horaire fixe. Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre médecin pour qu'il vous donne ses instructions.

5 SURDOSAGE

Dans l'ensemble des données cliniques, la dose unique maximale administrée a été de 280 mg/m². Chez 3 des 4 patients ayant reçu cette dose, on a noté des altérations de l'ECG commandant une restriction posologique 7 et 21 jours après l'administration du médicament. Il s'agissait plus précisément d'un allongement de l'intervalle QT (1 patient), d'une tachycardie sinusale (1 patient), d'un décalage du segment ST et d'une modification de l'onde T (2 patients) et d'un bloc fasciculaire antérieur gauche (1 patient). Les enzymes cardiaques et la fraction d'éjection sont demeurées normales chez tous les patients. On ne connaît pas d'antidote spécifique au surdosage de la bendamustine. Le traitement du surdosage doit comporter des mesures de soutien générales, notamment la surveillance des paramètres hématologiques et de l'ECG.

Pour traiter un surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

| Voie d'administration | Forme pharmaceutique/teneur/composition | Ingrédients non médicinaux |
|-------------------------|--|---|
| Injection intraveineuse | Solution stérile, 25 mg/mL de chlorhydrate de bendamustine | Hydroxyanisole butylé, alcool déshydraté, polyéthylèneglycol 400, hydroxyde de sodium et eau pour injection |

BENVYON ne renferme pas d'agent de conservation.

BENVYON est offert sous forme de solution stérile limpide, incolore à jaune, prête à être diluée. Le produit est présenté dans une fiole ONCO-TAIN^{MC} en verre ambré de type I munie d'un bouchon exempt de latex, d'une bague d'aluminium et d'un capuchon amovible.

Les formats d'emballage de BENVYON offerts sont les suivants :

- 25 mg/1 mL (fioles de verre ambré de 2 mL) – unidoses
- 100 mg/4 mL (fioles de verre ambré de 5 mL) – multidoses
- 200 mg/8 mL (fioles de verre ambré de 10 mL) – multidoses

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**.

Généralités

BENVYON n'est pas recommandé dans le sous-groupe des patients atteints d'un LNH indolent récidivant qui ont mal toléré leurs thérapies antérieures (y compris d'autres alkylants), car il est probable que ces patients ne toléreraient pas la dose de 120 mg/m² administrée les jours 1 et 2 d'un cycle de 21 jours. L'efficacité et l'innocuité d'autres schémas posologiques n'ont pas été établies chez ces patients.

Extravasation

Des rapports de pharmacovigilance font état de cas d'extravasation de bendamustine ayant conduit à des hospitalisations pour cause d'érythème, d'œdème marqué et de douleur. On doit faire preuve de vigilance afin d'éviter l'extravasation, notamment en étant à l'affût d'érythème, d'œdème, de douleurs, d'infection ou de nécrose au point de perfusion pendant et après l'administration de BENVYON.

Carcinogenèse et mutagenèse

On a signalé l'apparition d'états précancéreux et de cancers chez des patients traités par la bendamustine, notamment des syndromes myélodysplasiques, des troubles myéloprolifératifs, des leucémies aiguës myéloïdes et des carcinomes bronchiques. La bendamustine est mutagène, génotoxique et cancérigène, des cancers ayant été signalés après son administration à des souris par voie sous-cutanée ou orale (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*).

Un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (carcinome basocellulaire ou carcinome spinocellulaire) a été observé dans le cadre d'études cliniques chez des patients qui recevaient un traitement à base de bendamustine.

Appareil cardiovasculaire

Troubles cardiaques

On a rapporté des cas d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde, de palpitations, d'angine de poitrine, d'arythmies, d'épanchement péricardique et de tachycardie chez des patients sous bendamustine. Certains cas d'insuffisance cardiaque congestive et d'infarctus du myocarde ont été mortels. Des cas d'hypokaliémie ont aussi été signalés lors d'essais cliniques. On a observé une augmentation de la fraction excrétée de potassium et d'autres électrolytes lors d'études non cliniques. On doit surveiller la kaliémie de près en présence de troubles cardiaques et réaliser un ECG au besoin (*voir Surveillance et analyses de laboratoire*).

Modifications de l'ECG, y compris l'allongement de l'intervalle QTc

La possibilité d'allongement de l'intervalle QTc sous bendamustine a fait l'objet d'une étude clinique, et on a observé une légère prolongation de l'intervalle QT corrigé selon la formule de Frediricia (QTcF) (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie*). La possibilité d'un effet tardif sur l'intervalle QT n'a pas été évaluée. Des cas isolés de modifications de l'ECG (y compris l'allongement de l'intervalle QT) ont été observés chez des patients qui recevaient de la bendamustine à une dose supérieure à la dose recommandée pour un LNH ou une LLC (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 5 SURDOSAGE*). Lors des études précliniques in vitro sur l'innocuité cardiaque, la bendamustine a diminué l'amplitude du courant de queue hERG-1, mais n'a eu aucun effet sur le potentiel d'action cardiaque sur des fibres de Purkinje isolées provenant de chiens.

Hypertension

Lors de l'étude de phase III sur la LLC, on a signalé 8 cas (5 %) d'hypertension de grade 3 ou 4 (dont 3 crises hypertensives) dans le groupe bendamustine, par comparaison à 2 cas (1 %) (aucune crise hypertensive) dans le groupe témoin sous chlorambucil (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques*). L'hypertension doit être bien maîtrisée avant le traitement par BENVYON.

Système endocrinien et métabolisme

Syndrome de lyse tumorale

On a signalé des cas de syndrome de lyse tumorale associé à la bendamustine chez des sujets d'essais cliniques et dans des rapports de pharmacovigilance. Le syndrome apparaît généralement pendant le premier cycle du traitement par la bendamustine et, en l'absence d'intervention, peut mener à l'insuffisance rénale aiguë et à la mort. Pour prévenir ce syndrome, on doit maintenir une hydratation adéquate et surveiller de près la chimie sanguine, en particulier la kaliémie et l'uricémie. On a déjà utilisé de l'allopurinol au début du traitement par la bendamustine. Toutefois, l'administration concomitante de bendamustine et d'allopurinol pourrait augmenter le risque de toxicité cutanée sévère (*voir Appareil tégumentaire* ci-après).

Système hématopoïétique/Sang

Myélosuppression

Une myélosuppression est probable chez les patients traités par la bendamustine. Ainsi, lors de l'étude sur les LNH, on a observé une myélosuppression de grade 3-4 chez 98 % des sujets (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*). Trois patients (2 %) sont morts de complications de la myélosuppression, à savoir un sepsis neutropénique, une hémorragie alvéolaire diffuse avec thrombocytopenie de grade 3 et une pneumonie opportuniste.

Les nadirs hématologiques ont été observés surtout pendant la troisième semaine du traitement. Lors des essais cliniques, on procédait à un hémogramme hebdomadaire en début de traitement.

En cas de myélosuppression consécutive au traitement, on doit surveiller de près les leucocytes, les plaquettes, l'hémoglobine et les polynucléaires neutrophiles (*voir Surveillance et analyses de laboratoire*). Si l'on n'est pas revenu aux valeurs hématologiques recommandées le premier jour du cycle suivant, on pourrait devoir retarder l'administration du médicament. Avant le début d'un cycle de traitement, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 1 \times 10^9/L$ et le nombre de plaquettes, $\geq 75 \times 10^9/L$ (*voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Hépatotoxicité

Des atteintes hépatiques graves et mortelles ont été signalées sous bendamustine. La réactivation du virus de l'hépatite B a été un facteur de confusion dans certains cas (*voir Système immunitaire, Infections*). La plupart des cas ont été signalés au cours des trois premiers mois de traitement.

Une augmentation du taux de bilirubine de grade 3 ou 4 a été signalée chez 3 % des sujets sous bendamustine de l'étude sur la LLC. Une augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (AST) et d'alanine aminotransférase (ALT) de grade 3 ou 4 a été signalée chez respectivement 1 % et 3 % des sujets sous bendamustine de l'étude sur la LLC. Un patient du groupe bendamustine a abandonné le traitement pour cause d'hépatotoxicité.

On doit surveiller la biochimie hépatique avant et pendant le traitement par la bendamustine (*voir Surveillance et analyses de laboratoire*).

Dysfonctionnement hépatique

Aucune étude n'a évalué l'effet d'un dysfonctionnement hépatique sur le comportement pharmacocinétique de la bendamustine. La prudence est de rigueur lorsqu'on administre BENVYON à un patient présentant un dysfonctionnement hépatique léger (bilirubine totale > 1-1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ou AST ou ALT ou PAL > 1-2,5 fois la LSN). On ne doit pas administrer BENVYON au patient présentant un dysfonctionnement hépatique modéré ou sévère (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières*). Les patients présentant une élévation cliniquement non significative du taux de bilirubine causée par la maladie de Gilbert étaient admissibles aux études cliniques sur la bendamustine.

Système immunitaire

Infections

BENVYON ne doit pas être administré en présence d'une infection grave, y compris l'infection à VIH. On a signalé des cas d'infections, notamment des hépatites, des pneumonies et des sepsis, lors des essais cliniques et dans les rapports de pharmacovigilance. Les infections ont entraîné des hospitalisations, des chocs septiques et des décès. Les patients et les médecins doivent être à l'affût des signes d'infection (*voir Surveillance et analyses de laboratoire*). Les patients atteints de myélosuppression à la suite d'un traitement par la bendamustine sont plus vulnérables aux infections. On doit donc recommander à ces derniers de consulter leur médecin en présence de symptômes ou de signes d'infection. L'utilisation de vaccins à virus vivant atténué doit être évitée.

Une infection à cytomégalovirus (CMV) a été rapportée chez 5 % des sujets de l'étude sur les LNH et a causé au moins un décès. Un test de détection du CMV doit être envisagé en présence d'une poussée de fièvre d'origine inconnue.

Un épisode de zona a été signalé chez 12 % des patients de l'étude sur les LNH (grade 3 : 4 %; grade 4 : 0 %). Les patients doivent être informés des premiers signes et symptômes du zona et, le cas échéant, se faire traiter le plus tôt possible.

Une réactivation du virus de l'hépatite B chez les porteurs chroniques de ce virus est survenue après un traitement par la bendamustine, et certains cas ont entraîné une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante mortelle.

On doit être à l'affût de la réactivation d'infections, notamment l'hépatite B, l'infection par le cytomégalovirus ou par *Mycobacterium tuberculosis* et le zona. Avant d'administrer le traitement, le médecin doit prendre les mesures appropriées (surveillance clinique et biologique, prophylaxie et/ou traitement) afin de traiter les infections ou de prévenir la réactivation d'infections pendant toute la durée du traitement et plusieurs mois après le traitement.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), dont certains mortels, ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance chez des patients ayant reçu de la bendamustine, surtout en association avec le rituximab ou l'obinutuzumab.

Il faut envisager un diagnostic différentiel de LEMP chez les patients qui signalent l'apparition ou l'aggravation de signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux. Si l'on soupçonne une LEMP, il faut procéder à une évaluation diagnostique appropriée, et le traitement doit être interrompu jusqu'à ce qu'un diagnostic de LEMP ait été exclu.

Surveillance et analyses de laboratoire

Les analyses et examens suivants s'imposent avant le début du traitement par BENVYON : bilan sanguin complet, fonctions rénale (créatinine) et hépatique (AST, ALT, bilirubine et phosphatases alcalines [PAL]), bilan électrolytique, tension artérielle et détection de l'hépatite B.

Pendant le traitement par BENVYON, on doit faire un bilan sanguin et électrolytique à intervalles réguliers, mais le bilan sanguin doit être plus fréquent si le patient développe une cytopénie (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*). Le patient et son médecin doivent être à l'affût de signes d'infection et, dans l'éventualité d'une fièvre d'origine inconnue, un test de détection de l'infection à CMV s'impose. On doit surveiller les signes de lyse tumorale s'il y a lieu. L'ECG doit être réalisé périodiquement chez le patient atteint d'un trouble cardiaque, surtout en présence de déséquilibres électrolytiques. Les fonctions hépatique et rénale, la tension artérielle et la glycémie doivent également faire l'objet d'une surveillance périodique.

Un examen de la peau à intervalles réguliers est recommandé pour tous les patients, notamment ceux qui présentent des facteurs de risque de cancer cutané.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a évalué l'effet d'un dysfonctionnement rénal sur le comportement pharmacocinétique de la bendamustine. La prudence est de rigueur lorsqu'on administre BENVYON à un patient dont la clairance de la créatinine (ClCr) est comprise entre 40 et 80 mL/min. On ne doit pas administrer BENVYON à un patient dont la ClCr est < 40 mL/min (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières*).

Santé sexuelle : risque pour les femmes et les hommes

• Fertilité

On a fait état d'une perturbation de la spermatogenèse, d'azoospermie et d'aplasie germinale totale chez des hommes traités au moyen d'alkylants, surtout lorsque ces agents étaient administrés en concomitance avec d'autres médicaments. Il arrive que la spermatogenèse se normalise chez le patient en rémission, mais cette normalisation peut se produire plusieurs années seulement après une chimiothérapie intensive. On doit informer les patients du risque que représente le traitement pour leur fertilité.

• Risque tératogène

Des études de toxicologie chez la souris et le rat ont montré que la bendamustine était embryotoxique et tératogène (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE et 7.1.1 Femmes enceintes*). Si le patient, homme ou femme, est en âge de procréer, on doit l'informer de la nécessité d'éviter une grossesse et de commencer à utiliser une méthode contraceptive efficace 2 semaines avant le début du traitement par la bendamustine, puis de continuer à l'utiliser pendant au moins 4 semaines après la dernière dose du traitement.

Sensibilité et résistance

Réactions à la perfusion et anaphylaxie

Pendant les essais cliniques, les réactions étaient fréquentes lors de la perfusion de bendamustine. Ces réactions sont plus précisément la fièvre, les frissons, le prurit et les éruptions cutanées. Dans de rares

cas, des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sévères se sont produites, surtout à partir du deuxième cycle de traitement.

Il convient d'exercer une surveillance clinique et de mettre fin au traitement en cas de réaction sévère. De plus, après le premier cycle de traitement, on doit demander au patient s'il a eu des symptômes évocateurs d'une réaction à la perfusion. En règle générale, on a évité d'administrer de nouveau le médicament aux patients qui avaient présenté une réaction de type allergique de grade 3 ou plus sévère. En présence d'antécédents de réaction à la perfusion de grade 1 ou 2, on devrait envisager le recours à des antihistaminiques, à des antipyrétiques et à des corticostéroïdes lors des cycles subséquents dans l'espoir de prévenir une réaction sévère. Après une réaction à la perfusion de grade 3 ou 4, on doit cependant envisager l'arrêt permanent du traitement.

Appareil tégumentaire

On a signalé des réactions cutanées graves et mortelles sous bendamustine pendant les essais cliniques et dans les rapports de pharmacovigilance, y compris des toxidermies (syndrome de Stevens-Johnson [SJS], nécrolyse épidermique toxique [syndrome de Lyell] et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques [DRESS]), des exanthèmes bulleux et des éruptions cutanées. Ces cas sont survenus lorsque la bendamustine était administrée seule ou en association avec d'autres anticancéreux ou de l'allopurinol.

L'administration concomitante de ces agents pourrait accroître le risque de dermatotoxicité sévère.

En cas de poursuite du traitement, la réaction cutanée peut évoluer et s'aggraver. On doit donc surveiller de près les patients touchés. En présence d'une réaction cutanée sévère ou évolutive, on doit interrompre temporairement ou définitivement le traitement par BENVYON.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

BENVYON peut faire du tort au fœtus s'il est administré à une femme enceinte. Des études de toxicologie chez la souris et le rat ont montré que la bendamustine était embryotoxique et tératogène (*voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE*). Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte.

BENVYON n'est pas recommandé durant la grossesse. Si on administre ce médicament à une femme enceinte ou si une patiente devient enceinte pendant le traitement, on doit l'informer des risques potentiels pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Cependant, comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel et en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons ainsi que du potentiel tumorigène de la bendamustine constaté lors d'études chez l'animal, on devra renoncer soit à l'allaitement, soit au traitement par BENVYON, selon l'importance du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de la bendamustine n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

La bendamustine a fait l'objet d'un essai de phase I/II mené chez des enfants et des adolescents de 1 à 19 ans atteints de leucémie aiguë récidivante ou réfractaire, dont 27 patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et 16 patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM). Le volet de phase II (n = 32) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la dose recommandée à la lumière du volet de phase I (120 mg/m²). Le paramètre d'efficacité principal était le taux de réponse objective, que l'on a défini comme la proportion de patients parvenus à une réponse complète (RC) ou à une RC sans récupération plaquettaire (RCp) durant le traitement à la lumière d'examen sanguins et d'une évaluation de la moelle osseuse. Au cours du volet de phase II, aucun patient n'a obtenu de réponse au traitement (RC + RCp).

On a observé une fréquence accrue d'anémie, de douleurs abdominales, de pyrexie, de neutropénie fébrile, d'hypokaliémie, d'hypomagnésémie, d'hypertension, d'hypotension et d'hématotoxicité de grade 3 ou 4, comparativement à ce que l'on observe chez des adultes atteints d'un lymphome non hodgkinien (LNH). Aucun effet indésirable nouveau lié au médicament n'a été signalé (*voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES*).

Après une perfusion intraveineuse de 120 mg/m² de bendamustine en 60 minutes, on a observé des expositions moyennes à la bendamustine plus élevées au sein de la population pédiatrique (1,3 et 2 fois) que chez des adultes ayant reçu la même dose (*voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Lors des études sur la LLC et les LNH, on n'a pas observé de différence cliniquement significative entre les personnes âgées (≥ 65 ans) et les sujets plus jeunes quant au profil d'effets indésirables.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans le cadre des essais cliniques déterminants, les patients atteints d'un LNH à cellules B indolent ont reçu des doses plus élevées et plus fréquentes de bendamustine que les patients atteints de LLC. Les effets indésirables observés chez les patients atteints d'un lymphome à cellules B indolent sont survenus à la suite de l'administration d'une dose de 120 mg/m² de bendamustine les jours 1 et 2 d'un cycle de 21 jours pendant un maximum de 8 cycles. Chez les patients atteints de LLC, la bendamustine était administrée à raison de 100 mg/m² les jours 1 et 2 d'un cycle de 28 jours pendant un maximum de 6 cycles. Des patients atteints d'un lymphome à petits lymphocytes (LPL) ont été admis à la fois à l'essai clinique sur les LNH et à l'essai clinique sur la LLC.

Lors de l'essai sur les LNH, la dose totale médiane a atteint 1410 mg/m², et la durée médiane du traitement était de 107 jours (extrêmes de 2 et de 233). Lors de l'essai sur la LLC, la dose totale médiane a atteint 1010 mg/m², et la durée médiane du traitement était de 142 jours (extrêmes de 2 et de 211).

Un LPL était présent chez 21 des 100 patients (21 %) de l'essai sur les LNH et chez 10 des 161 patients (6,2 %) de l'essai sur la LLC. On a signalé 4 décès durant le traitement au sein du sous-groupe de patients atteints d'un LPL dans l'essai sur les LNH tandis qu'il n'y en a eu aucun au sein du même sous-groupe dans l'essai sur la LLC.

Les anomalies biologiques de nature hématologique (tableaux 3 et 5) que l'on considérerait comme consécutives au traitement par la bendamustine ont été plus fréquentes dans l'essai sur les LNH que dans l'essai sur la LLC (tableaux 4 et 6). Lors des deux essais, les anomalies biologiques de nature hématologique les plus fréquentes ont été la neutropénie, la thrombocytopénie, l'anémie et la leucopénie.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquents (≥ 30 %) observés lors de l'essai clinique sur les LNH ont été les nausées (77 %), la fatigue (64 %), la diarrhée (42 %), les vomissements (40 %), la pyrexie (36 %) et la constipation (31 %). Les effets indésirables non hématologiques de grade 3 ou 4 les plus fréquents (≥ 5 %) ont été les suivants : fatigue (14 %); neutropénie fébrile, hypokaliémie et déshydratation (6 % dans chaque cas); pneumonie et diarrhée (5 % dans chaque cas). Des antiémétiques ont été administrés en concomitance chez 96 % des patients.

Des effets indésirables graves, sans égard au lien causal, ont été signalés chez 39 % des sujets atteints d'un LNH qui recevaient de la bendamustine. Les effets indésirables graves les plus fréquents, survenus chez ≥ 5 % des patients, ont été la neutropénie fébrile et la pneumonie. Les autres effets indésirables graves dignes de mention que l'on a signalés ont été l'insuffisance rénale aiguë, l'insuffisance cardiaque, l'hypersensibilité, les réactions cutanées, la fibrose pulmonaire et le syndrome myélodysplasique.

Dans l'essai sur la LLC, les effets indésirables non hématologiques observés à une fréquence supérieure à 15 % dans le groupe bendamustine ont été la pyrexie (25 %), les nausées (19 %) et les vomissements (16 %). Des antiémétiques ont été utilisés en concomitance chez 37 % des patients sous bendamustine par comparaison à seulement 4 % des témoins sous chlorambucil.

Toujours lors de l'essai sur la LLC, les effets indésirables non hématologiques de grade 3 ou 4 signalés le plus souvent dans le groupe bendamustine ont été la pyrexie, la pneumonie, les infections, l'hyperuricémie, les éruptions cutanées, les crises hypertensives (2 % pour chaque effet) et l'hypertension (3 %).

On n'a pas noté de différence cliniquement significative entre les sexes au chapitre de l'incidence globale des effets indésirables, ni dans les études sur la LLC, ni dans les études sur les LNH.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Les données ci-dessous rendent compte de l'exposition à la bendamustine chez 100 patients atteints d'un LNH à cellules B indolent et traités dans un essai clinique déterminant à groupe unique. Ces

patients ont reçu de la bendamustine à raison de 120 mg/m² par voie i.v. en 60 minutes les jours 1 et 2 d'un cycle de 21 jours, pendant un maximum de 8 cycles.

Chez 68 patients (68 %), la survenue d'un effet indésirable a motivé une réduction de la dose, l'interruption temporaire du traitement ou l'abandon du traitement. Le plus souvent, le report de l'administration d'une dose était imputable à une neutropénie. La survenue d'un effet indésirable a entraîné l'abandon du traitement à l'étude chez 31 patients. Les effets indésirables les plus fréquents qui ont causé l'abandon du traitement ont été la thrombocytopénie (9 %), la fatigue (6 %) et la neutropénie (4 %).

Les effets indésirables observés durant le traitement chez au moins 5 % des patients atteints d'un LNH, sans égard à leur sévérité ni à leur lien causal avec le traitement, sont répertoriés dans le **tableau 3**.

Le classement de ces effets indésirables s'est fait selon la terminologie du dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

Tableau 3 : Effets indésirables observés chez au moins 5 % des patients atteints d'un LNH et traités par la bendamustine, selon les principaux appareils ou systèmes et termes privilégiés

| Classification par discipline médicale (SOC) Terme privilégié | Nombre (%) de patients* | |
|---|-------------------------|-----------|
| | Tous les grades | Grade 3/4 |
| Nombre total de patients ayant eu au moins 1 effet indésirable | 100 (100) | 77 (77) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | |
| Neutropénie | 45 (45) | 42 (42) |
| Anémie | 37 (37) | 10 (10) |
| Thrombocytopénie | 36 (36) | 16 (16) |
| Leucopénie | 16 (16) | 12 (12) |
| Affections cardiaques | | |
| Tachycardie | 5 (5) | 0 |
| Affections gastro-intestinales | | |
| Nausées | 77 (77) | 4 (4) |
| Diarrhée | 42 (42) | 5 (5) |
| Vomissements | 40 (40) | 2 (2) |
| Constipation | 31 (31) | 0 |
| Stomatite | 21 (21) | 0 |
| Douleurs abdominales | 14 (14) | 1 (1) |
| Dyspepsie | 14 (14) | 0 |
| Reflux gastro-œsophagien | 11 (11) | 0 |
| Sécheresse buccale | 9 (9) | 0 |
| Douleurs abdominales hautes | 5 (5) | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au point d'administration | | |
| Fatigue | 64 (64) | 14 (14) |
| Pyrexie | 36 (36) | 1 (1) |
| Frissons | 14 (14) | 0 |
| Œdème périphérique | 14 (14) | 0 |
| Asthénie | 13 (13) | 4 (4) |
| Douleurs au point de perfusion | 7 (7) | 0 |
| Douleurs | 9 (9) | 0 |
| Soif | 6 (6) | 0 |
| Douleurs à l'emplacement du cathéter | 5 (5) | 0 |

| Classification par discipline médicale (SOC) Terme privilégié | Nombre (%) de patients* | |
|--|-------------------------|-----------|
| | Tous les grades | Grade 3/4 |
| Infections et infestations | | |
| Zona | 12 (12) | 4 (4) |
| Infection urinaire | 11 (11) | 3 (3) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 9 (9) | 0 |
| Pneumonie | 9 (9) | 5 (5) |
| Rhinopharyngite | 9 (9) | 0 |
| Sinusite | 8 (8) | 0 |
| Neutropénie fébrile | 6 (6) | 6 (6) |
| Herpès | 6 (6) | 0 |
| Candidose buccale | 6 (6) | 0 |
| Infection à CMV | 5 (5) | 3 (3) |
| Analyses de laboratoire | | |
| Perte pondérale | 20 (20) | 3 (3) |
| Élévation de la créatininémie | 5 (5) | 1 (1) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | |
| Anorexie | 24 (24) | 3 (3) |
| Déshydratation | 15 (15) | 6 (6) |
| Diminution de l'appétit | 12 (12) | 1 (1) |
| Hypokaliémie | 11 (11) | 6 (6) |
| Hypomagnésémie | 5 (5) | 2 (2) |
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | |
| Dorsalgies | 13 (13) | 3 (3) |
| Arthralgies | 6 (6) | 0 |
| Douleurs dans les membres | 6 (6) | 2 (2) |
| Douleurs osseuses | 5 (5) | 0 |
| Myalgies | 5 (5) | 0 |
| Affections du système nerveux | | |
| Céphalées | 21 (21) | 0 |
| Étourdissements | 15 (15) | 0 |
| Dysgueusie | 11 (11) | 0 |
| Affections psychiatriques | | |
| Insomnie | 15 (15) | 0 |
| Anxiété | 8 (8) | 0 |
| Dépression | 5 (5) | 0 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | |
| Dyspnée | 17 (17) | 2 (2) |
| Toux | 16 (16) | 1 (1) |
| Douleurs pharyngo-laryngées | 10 (10) | 1 (1) |
| Congestion nasale | 5 (5) | 0 |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | |
| Éruption cutanée | 15 (15) | 1 (1) |
| Prurit | 7 (7) | 0 |
| Sécheresse de la peau | 6 (6) | 0 |
| Hyperhidrose | 5 (5) | 0 |
| Troubles vasculaires | | |
| Hypotension | 8 (8) | 2 (2) |

* Les patients peuvent avoir signalé plus d'un effet indésirable.

REMARQUE : On a compté les patients une seule fois par catégorie de termes privilégiés et une seule fois par discipline médicale (SOC – *System Organ Class*).

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Les données ci-après rendent compte de l'exposition à la bendamustine chez 161 patients. La bendamustine a fait l'objet d'un essai avec agent de comparaison actif. Chez tous les patients, la posologie de départ était de 100 mg/m², et le médicament était administré par perfusion i.v. en 30 minutes les jours 1 et 2 d'un cycle de 28 jours, pendant un maximum de 6 cycles.

Le tableau 4 énumère les effets indésirables s'étant manifestés pendant le traitement, sans égard au lien avec le médicament, chez ≥ 5 % des patients de l'un ou l'autre groupe de l'essai clinique sur la LLC avec randomisation.

Le classement de ces effets indésirables s'est fait selon la terminologie du dictionnaire MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

Lors de cet essai, on a noté une aggravation de l'hypertension chez 4 sujets du groupe bendamustine, mais chez aucun du groupe chlorambucil. Trois de ces 4 effets indésirables ont été qualifiés de crise hypertensive et traités avec succès à l'aide de médicaments administrés par voie orale. Dans le groupe bendamustine, les effets indésirables ayant le plus souvent conduit au retrait d'un patient de l'essai ont été l'hypersensibilité (2 %), la pyrexie (1 %) et les éruptions cutanées (1 %).

Tableau 4 : Effets indésirables observés chez au moins 5 % des patients de l'essai sur la LLC avec randomisation

| Classification par discipline médicale (SOC) Terme privilégié | Nombre (%) de patients | | | |
|---|------------------------|------------|------------------------|------------|
| | Bendamustine (N = 161) | | Chlorambucil (N = 151) | |
| | Tous les grades | Grades 3/4 | Tous les grades | Grades 3/4 |
| Nombre total de patients ayant eu au moins 1 effet indésirable | 143 (89) | 88 (55) | 123 (81) | 49 (32) |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | |
| Neutropénie | 44 (27) | 37 (23) | 21 (14) | 14 (9) |
| Thrombocytopénie | 37 (23) | 19 (12) | 31 (21) | 12 (8) |
| Anémie | 30 (19) | 4 (2) | 19 (13) | 0 |
| Leucopénie | 28 (17) | 23 (14) | 5 (3) | 2 (1) |
| Lymphopénie | 10 (6) | 10 (6) | 1 (< 1) | 0 |
| Affections gastro-intestinales | | | | |
| Nausées | 31 (19) | 1 (< 1) | 21 (14) | 1 (< 1) |
| Vomissements | 25 (16) | 2 (1) | 10 (7) | 0 |
| Diarrhée | 16 (10) | 2 (1) | 6 (4) | 0 |
| Troubles généraux et anomalies au point d'administration | | | | |
| Pyrexie | 40 (25) | 4 (2) | 8 (5) | 2 (1) |
| Fatigue | 14 (9) | 2 (1) | 8 (5) | 0 |
| Asthénie | 13 (8) | 0 | 6 (4) | 0 |
| Frissons | 9 (6) | 0 | 2 (1) | 0 |
| Affections du système immunitaire | | | | |
| Hypersensibilité | 8 (5) | 2 (1) | 3 (2) | 0 |
| Infections et infestations | | | | |
| Rhinopharyngite | 11 (7) | 0 | 12 (8) | 0 |
| Infection | 10 (6) | 3 (2) | 2 (1) | 1 (< 1) |

| Classification par discipline médicale (SOC) Terme privilégié | Nombre (%) de patients | | | |
|--|------------------------|------------|------------------------|------------|
| | Bendamustine (N = 161) | | Chlorambucil (N = 151) | |
| | Tous les grades | Grades 3/4 | Tous les grades | Grades 3/4 |
| Herpès | 5 (3) | 0 | 7 (5) | 0 |
| Analyses de laboratoire | | | | |
| Perte pondérale | 10 (6) | 0 | 5 (3) | 0 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | | |
| Hyperuricémie | 12 (7) | 3 (2) | 2 (1) | 0 |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | |
| Toux | 10 (6) | 1 (< 1) | 8 (5) | 1 (< 1) |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | | |
| Éruption cutanée | 15 (9) | 4 (2) | 7 (5) | 3 (2) |
| Prurit | 8 (5) | 0 | 4 (3) | 0 |

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Enfants et adolescents atteints de leucémie aiguë

Lors d'un essai de phase I/II comportant un groupe unique d'enfants et d'adolescents atteints de leucémie, on a signalé une anémie (66 %), des douleurs abdominales (21 %), une pyrexie (53 %), une neutropénie fébrile (39 %), une hypertension (29 %) et une hypotension (18 %) lors d'un bilan sanguin usuel.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Les effets indésirables cliniquement pertinents qui suivent ont été signalés chez < 5 % des patients sous bendamustine :

Affections cardiaques : infarctus du myocarde (3 %), arrêt cardiorespiratoire (2 %), tachycardie sinusale (2 %)

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : réaction à la perfusion (2 %)

Infections et infestations : infection à CMV (3 %), sepsis/choc septique (2 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale (2 %), hyperkaliémie (2 %), hypoglycémie (3 %), hyponatrémie (3 %)

Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées : syndrome myélodysplasique (1 %), lymphome anaplasique à grandes cellules de type T (1 %), carcinome squameux (1 %)

Affections du rein et des voies urinaires : insuffisance rénale aiguë (1 %)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : insuffisance respiratoire (2 %)

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Les effets indésirables cliniquement pertinents qui suivent ont été signalés chez < 5 % des patients sous bendamustine lors de l'essai de phase III comparatif avec randomisation :

Affections cardiaques : infarctus du myocarde (< 1 %), arythmie supraventriculaire (< 1 %)

Affections hépatobiliaires : hépatotoxicité (2 %)

Infections et infestations : sepsis/sepsis à *Pseudomonas* (1 %)

Analyses de laboratoire : élévation du taux de bilirubine (2 %)

Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale (1 %), hyperglycémie (< 1 %), hyperkaliémie (< 1 %), hypokaliémie (< 1 %)

Tumeurs bénignes, malignes ou non spécifiées : carcinome bronchique (< 1 %), tumeur pulmonaire (< 1 %)

Affections du rein et des voies urinaires : dysfonctionnement rénal (1 %), insuffisance rénale aiguë (< 1 %)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée (2 %), insuffisance respiratoire (< 1 %)

Affections vasculaires : hypertension (3 %), crise hypertensive (2 %)

8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Le **tableau 5** rapporte l'incidence des anomalies biochimiques de nature hématologique et leur grade en fonction de la version 3.0 des critères communs de toxicité (CTC) lors de l'étude menée chez des sujets atteints d'un LNH.

Tableau 5 : Incidence des anomalies biochimiques de nature hématologique chez les patients sous bendamustine lors de l'étude sur les LNH*^a

| Paramètre hématologique | Pourcentage de patients | |
|--|--------------------------------------|-----------|
| | Tous les grades | Grade 3/4 |
| Baisse de l'hémoglobine | 94 | 10 |
| Baisse des leucocytes | 92 | 56 |
| Baisse de lymphocytes | 96 | 94 |
| Baisse des polynucléaires neutrophiles | 83 | 61 |
| Baisse des plaquettes | 88 | 25 |
| Paramètre biochimique | Pourcentage de patients (grades 3/4) | |
| Élévation du taux d'albumine | 2 | |
| Élévation du taux de créatinine | 3 | |
| Hyperglycémie | 5 | |
| Hypocalcémie | 3 | |
| Hypokaliémie | 6 | |
| Hyponatrémie | 2 | |

*a Les effets indésirables ont été cotés d'après la version 3 des critères terminologiques courants pour les effets indésirables (*Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]*).

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Le **tableau 6** présente les anomalies biologiques de nature hématologique de grade 3 et 4 observées dans chacun des groupes de l'essai avec randomisation sur la LLC.

Ces paramètres biologiques confirment la myélosuppression observée chez les patients sous bendamustine. On a procédé à une transfusion de globules rouges chez 20 % des sujets sous bendamustine comparativement à 6 % des sujets sous chlorambucil.

Tableau 6 : Incidence des anomalies biologiques de nature hématologique chez les patients sous bendamustine ou chlorambucil lors de l'essai clinique avec randomisation sur la LLC*^a

| Anomalie biologique | Bendamustine (N = 158) | | Chlorambucil (N = 149) | |
|--|---------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|
| | Tous les grades n (%) | Grade 3/4 n (%) | Tous les grades n (%) | Grade 3/4 n (%) |
| Baisse de l'hémoglobine | 141 (89) | 21 (13) | 124 (83) | 12 (8) |
| Baisse des plaquettes | 122 (77) | 18 (11) | 115 (77) | 14 (9) |
| Baisse des leucocytes | 98 (62) | 44 (28) | 32 (21) | 4 (3) |
| Baisse des lymphocytes | 109 (69) | 77 (49) | 31 (21) | 6 (4) |
| Baisse des polynucléaires neutrophiles | 119 (75) | 67 (42) | 95 (64) | 31 (21) |
| Baisse des plaquettes | 122 (77) | 18 (11) | 115 (77) | 14 (9) |

*a Les effets indésirables ont été cotés d'après la version 2.0 de la classification CTC (*Common Toxicity Criteria*).

Dans l'essai clinique sur la LLC avec randomisation, le taux de bilirubine a augmenté chez 34 % des patients sous bendamustine, parfois en l'absence de hausse significative des taux d'AST et d'ALT.

Tableau 7 : Incidence des anomalies biochimiques chez les patients sous bendamustine lors de l'essai clinique avec randomisation sur la LLC*^a

| Paramètre biochimique | De grade 3 ou 4 chez les sujets du groupe bendamustine (%) |
|------------------------------|--|
| Hausse du taux d'ALT | 3 |
| Hausse du taux d'AST | 1 |
| Hausse du taux de bilirubine | 3 |

*a Les effets indésirables ont été cotés d'après la version 2.0 de la classification CTC (*Common Toxicity Criteria*).

Le traitement par la bendamustine peut également modifier le taux de créatinine.

Enfants et adolescents atteints de leucémie aiguë

Lors d'un essai de phase I/II comportant un groupe unique d'enfants et d'adolescents atteints de leucémie, on a signalé une hypokaliémie (18 %), une hypomagnésémie (18 %), de même qu'une hématotoxicité de grade 3 ou 4 touchant les plaquettes (85 %), les polynucléaires neutrophiles (79 %), l'hémoglobine (47 %) et les leucocytes (71 %) lors d'un bilan sanguin usuel.

8.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Les effets indésirables énumérés ci-après ont été observés à la suite de la commercialisation de la bendamustine. Comme leur déclaration n'est pas obligatoire et que la taille de la population visée est incertaine, on ne peut pas toujours en évaluer la fréquence avec exactitude. Voici ces effets indésirables :

Affections hématologiques et du système lymphatique : pancytopénie

Affections cardiaques : fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, palpitations

Dans certains cas, l'insuffisance cardiaque congestive et l'infarctus du myocarde ont été mortels.

Affections du système immunitaire : anaphylaxie

Infections et infestations : leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, syndrome de détresse respiratoire aiguë

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions au point d'injection ou de perfusion – à savoir phlébite, prurit, irritation, douleur, œdème et cancer de la peau autre que le mélanome

Enfin, on a observé des réactions cutanées, notamment des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell, lors de l'administration de bendamustine en concomitance avec de l'allopurinol et d'autres médicaments (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

On n'a pas procédé à une évaluation clinique des interactions pharmacocinétiques entre la bendamustine et d'autres médicaments. Les métabolites actifs de la bendamustine – gamma-hydroxy bendamustine (M3) et N-desméthyl-bendamustine (M4) – sont formés par l'entremise de l'enzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Les inhibiteurs de la CYP1A2 (p. ex., fluvoxamine, ciprofloxacine) et les inducteurs de cette enzyme (p. ex., oméprazole, tabac) peuvent donc modifier les taux circulants de bendamustine et de ses métabolites actifs. On ignore toutefois si cette éventuelle modification peut avoir des répercussions importantes sur l'activité de la bendamustine chez le patient. On doit donc faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs de la CYP1A2, ou alors opter pour d'autres traitements.

Le rôle des mécanismes de transport actif dans la distribution de la bendamustine, comme les mécanismes faisant intervenir la glycoprotéine P, la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et d'autres transporteurs, n'a pas été étudié. Cependant, des résultats in vitro semblent indiquer que la bendamustine pourrait être un substrat de la glycoprotéine P.

D'après des données in vitro, il est improbable que la bendamustine inhibe le métabolisme par l'entremise des isoenzymes CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 ou 3A4/5 humaines ou qu'elle favorise le métabolisme des substrats des isoenzymes du cytochrome P450.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-analyses de laboratoire

Les interactions avec des analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'ingrédient actif de BENVYON est le chlorhydrate de bendamustine, un agent alkylant. La bendamustine est un dérivé bifonctionnel de la méchloréthamine comportant un cycle benzimidazole de type purine. La méchloréthamine et ses dérivés forment des groupements alkyles électrophiles. Ces groupements s'unissent à des fragments nucléophiles riches en électrons pour former des liaisons covalentes, donnant ainsi naissance à des ponts intercaténaux dans l'ADN. Les liaisons covalentes bifonctionnelles peuvent provoquer la mort cellulaire de diverses manières. La bendamustine agit tant sur les cellules au repos que sur les cellules en division. On n'a pas entièrement élucidé le mode d'action de la bendamustine ni le rôle du cycle benzimidazole.

10.2 Pharmacodynamie

On a évalué l'activité cytotoxique de la bendamustine sur diverses lignées cellulaires humaines leucémiques ou provenant de tumeurs solides. On a testé la viabilité des cellules suivant deux méthodes. Pour les lignées cellulaires adhérentes, on a évalué la survie des cellules par dosage protéique au moyen d'acide bicinchoninique (méthode du BCA). Pour les cellules cultivées en suspension, on a évalué la variation du nombre de cellules métaboliquement actives au moyen du tétrazolium WST-1.

La concentration inhibitrice médiane (CI_{50}) de la bendamustine a varié grandement selon les lignées cellulaires. C'est sur les deux lignées cellulaires du cancer du poumon à petites cellules que la substance s'est révélée la plus puissante, à savoir les lignées NCI-H69 ($CI_{50} = 4 \mu M$) et NCI-H146 ($CI_{50} = 6 \mu M$). On a également obtenu des CI_{50} de 20 μM ou moins sur les lignées cellulaires du cancer du sein (lignées T47D et MDA-MB-453), de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (lignée CCRF-SB), de la leucémie aiguë myéloïde (lignée KG-1) et des LNH (lignée Namalwa).

Lors de l'essai sur les LNH, l'exposition à la bendamustine ($ASC_{0-\infty}$ et C_{max}) n'a pas été influencée par les covariables analysées (âge, sexe, poids, etc.) et ne constituait pas un prédicteur important de l'état du répondeur, de la durée de réponse ni de la survie sans progression. De même, les analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques n'ont pas permis d'objectiver de lien entre l'exposition et les effets indésirables survenant sous traitement; seules les nausées ont fait exception, une corrélation positive ayant été observée avec la C_{max} de bendamustine, mais pas avec l' $ASC_{0-\infty}$.

Électrocardiographie

Une étude multicentrique et non comparative menée sans insu a évalué l'électrocardiogramme (ECG) de 53 patients, dont 80 % étaient atteints d'un LNH indolent. Le premier jour du premier cycle, les patients recevaient une perfusion i.v. de rituximab, puis une perfusion i.v. de bendamustine à raison de

90 mg/m² en 30 minutes. Trois lectures de l'ECG ont eu lieu : avant la perfusion de bendamustine à raison de 90 mg/m² le jour 2 (valeur initiale), à la fin de la perfusion, puis 1 heure après la perfusion. La variation moyenne de la durée de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale était de +6,7 ms (IC à 90 % : 4,3-9,1) à la fin de la perfusion de bendamustine et de +4,1 ms (IC à 90 % : 1,8-6,3) 1 heure après la perfusion.

10.3 Pharmacocinétique

Le **tableau 8** présente le profil pharmacocinétique de la bendamustine dans un sous-groupe de sujets de l'étude sur les LNH. La majeure partie (93 %) de la bendamustine perfusée a été éliminée du plasma en moins de 7 heures.

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques moyens et erreur type de la bendamustine après une dose unique de 120 mg/m² de chlorhydrate de bendamustine pendant le cycle 1

| Paramètre | Moyenne (n = 11) | Erreur type |
|----------------------------------|---------------------|-------------|
| C _{max} (ng/mL) | 5605 | 2427 |
| t _{max} (h) | 0,99 | s. o. |
| ASC ₀₋₇ (ng•h/mL) | 6633 | 3604 |
| ASC _{0-∞} (ng•h/mL) | 7162 | 3785 |
| t _½ d'élimination (h) | 0,72 | 0,30 |

s. o. : sans objet

Absorption : Après l'administration i.v. d'une dose unique de chlorhydrate de bendamustine, la C_{max} a généralement été atteinte en fin de perfusion. On n'a pas déterminé si la C_{max} était proportionnelle à la dose chez l'humain, mais lors des études chez l'animal, les concentrations plasmatiques étaient souvent supérieures aux concentrations proportionnelles à la dose.

Distribution : La liaison de la bendamustine aux protéines plasmatiques humaines a varié, in vitro, de 94 à 96 % et s'est révélée indépendante de la concentration de 1 à 50 µg/mL. Les observations laissent supposer que la bendamustine est peu susceptible de déloger des médicaments à forte liaison protéique et d'être délogée par de tels agents. Les rapports concentration sanguine/concentration plasmatique donnent tout lieu de croire que la bendamustine ne se lie pas aux érythrocytes. Chez la souris et le rat, la majeure partie de la [C¹⁴]bendamustine a été distribuée dans les reins et le foie; on n'a relevé aucune trace de liaison associée à la mélanine (peau ou uvée pigmentée) ou de passage important à travers la barrière hémato-encéphalique.

Une étude du bilan de masse chez l'humain a révélé un taux soutenu de radioactivité dans le plasma comparativement à la concentration plasmatique de la bendamustine ainsi que des métabolites M3 et M4, ce qui donne à penser que, malgré la clairance rapide de la bendamustine et de ses métabolites actifs, au moins 1 élément dérivé de la [C¹⁴]bendamustine se révèle plus durable et demeure dans le plasma. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V_{ss}) de la bendamustine a été d'environ 20 L. Quant au volume de distribution à l'état d'équilibre de la radioactivité totale, il s'est établi à environ 50 L, ce qui indique que ni la bendamustine ni la radioactivité totale ne sont largement distribuées dans les tissus.

Métabolisme : Les données in vitro indiquent que la bendamustine est facilement biotransformée par hydrolyse en métabolites inactifs, la monohydroxy-bendamustine (HP1) et la dihydroxy-bendamustine (HP2). Il existe deux métabolites actifs mineurs, M3 et M4, formés principalement par l'entremise de la CYP1A2. Ces derniers sont présents dans le plasma à une concentration équivalant respectivement à 1/10 et à 1/100 de celle de la molécule mère, ce qui porte à croire que l'activité cytotoxique provient principalement de la bendamustine. Selon une étude du bilan de masse menée chez l'humain, la bendamustine subit un métabolisme important par hydrolyse, oxydation et conjugaison, de sorte que l'excrétion de bendamustine sous forme inchangée dans les fèces et les urines est minime (*voir Élimination ci-après*).

D'après des études in vitro sur microsomes hépatiques humains, la bendamustine n'inhibe pas les isoenzymes CYP1A2, 2C9/10, 2D6, 2E1 ni 3A4/5. La bendamustine n'a pas induit le métabolisme par les isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ni CYP3A4/5 dans des cultures primaires d'hépatocytes humains.

Élimination : Après la perfusion i.v. de [C^{14}]chlorhydrate de bendamustine chez des patients cancéreux, on a récupéré, en moyenne, environ 76 % de la radioactivité totale avant le 8^e jour (168 heures) après l'administration de la dose. On a récupéré environ la moitié (45,5 %) de la dose radiomarquée dans les urines et environ le quart (25,2 %) dans les fèces. On a confirmé que la bendamustine sous forme inchangée était éliminée en quantité relativement faible par les voies urinaires, puisqu'on n'a récupéré qu'environ 3,3 % de la dose dans les urines sous forme de molécule mère. Enfin, moins de 1 % de la dose s'est retrouvée dans les urines sous forme de M3 et de M4, et moins de 5 %, sous forme de HP2.

Chez l'humain, la clairance de la bendamustine est d'environ 700 mL/minute. Après une dose unique de bendamustine de 120 mg/m² administrée par perfusion i.v. en 1 heure, la demi-vie apparente d'élimination terminale ($t_{1/2}$) de la molécule mère est en moyenne d'environ 40 minutes. Quant à la $t_{1/2}$ apparente des métabolites M3 et M4, elle était en moyenne d'environ 3 heures et 40 minutes, respectivement. Administrée les jours 1 et 2 d'un cycle de 21 jours, la bendamustine ne devrait pas s'accumuler dans le plasma, ou très peu.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Le profil pharmacocinétique de la bendamustine a été évalué chez 42 enfants et adolescents (1 à 19 ans) atteints de leucémie dans un seul essai de phase I/II où la bendamustine a été perfusée par voie intraveineuse en 60 minutes à raison de 90 et 120 mg/m² (*voir 14 ESSAIS CLINIQUES*). La moyenne géométrique de la clairance de la bendamustine, ajustée en fonction de la surface corporelle, a été évaluée à 14,2 L/h/m². Les résultats de cette étude ont montré que le profil pharmacocinétique de la bendamustine était semblable chez tous les sujets de la population pédiatrique.

L'exposition générale à la bendamustine obtenue chez les enfants et les adolescents ayant reçu la dose de 120 mg²/m a été comparée à celle d'adultes atteints de cancer ayant reçu la même dose. Cette comparaison a révélé que la C_{max} et l' ASC_{0-t} moyennes étaient, respectivement, environ 1,3 fois et 2 fois plus élevées que chez les adultes. La C_{max} se situait entre 997 ng/mL et 16 378 ng/mL chez les enfants et les adolescents, et entre 1 972 ng/mL et 10 593 ng/mL chez les adultes. L' ASC_{0-t} se situait entre 1 999 ng•h/mL et 33 307 ng•h/mL chez les enfants et les adolescents, et entre 1 599 ng•h/mL et 13 496 ng•h/mL chez les adultes.

Personnes âgées : On a étudié l'exposition à la bendamustine (ASC et C_{max}) chez des patients de 31 à 84 ans. Il n'y avait pas de différence significative sur le plan des paramètres pharmacocinétiques (ASC et C_{max}) entre les sujets de moins de 65 ans et ceux de 65 ans ou plus (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, Personnes âgées*).

Sexe : Le comportement pharmacocinétique de la bendamustine était semblable chez les hommes et les femmes.

Origine ethnique : On n'a pas établi l'effet de l'origine ethnique sur l'innocuité ou l'efficacité de la bendamustine. Une petite étude menée chez des sujets japonais (n = 6) semble indiquer que l'origine ethnique n'influe pas sur le comportement pharmacocinétique de la bendamustine administrée par voie i.v.

Insuffisance hépatique : Lors d'une analyse menée dans une population de patients traités par une dose de bendamustine de 120 mg/m², un dysfonctionnement hépatique léger (bilirubine totale > 1-1,5 fois la LSN ou AST ou ALT ou PAL > 1-2,5 fois la LSN, N = 26) n'a pas modifié notablement le comportement pharmacocinétique du médicament. On n'a pas étudié l'emploi de la bendamustine en présence d'un dysfonctionnement hépatique modéré ou sévère.

Ces données n'étant pas exhaustives, l'utilisation de BENVYON en présence d'un dysfonctionnement hépatique léger commande la prudence. On ne doit pas administrer BENVYON à un patient présentant un dysfonctionnement hépatique modéré (ou sévère) (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, 7.1 Populations particulières, Dysfonctionnement hépatique*).

Insuffisance rénale : Lors d'une analyse menée dans une population de patients traités par une dose de bendamustine de 120 mg/m², la présence d'un dysfonctionnement rénal (ClCr 40-80 mL/min, N = 31) n'a pas notablement modifié le comportement pharmacocinétique du médicament. On n'a pas étudié la bendamustine en présence d'une ClCr < 40 mL/min.

Ces données n'étant pas exhaustives, l'utilisation de BENVYON en présence d'une ClCr comprise entre 40 et 80 mL/min commande la prudence. On ne doit pas administrer BENVYON à un patient dont la ClCr est < 40 mL/min (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, Dysfonctionnement rénal*).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Stabilité du mélange

BENVYON doit être conservé au réfrigérateur à la température recommandée (entre 2 et 8 °C) dans son emballage d'origine jusqu'au moment de l'utiliser, pour le protéger de la lumière.

Une fois la bendamustine diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, ou une solution injectable de dextrose à 2,5 %/chlorure de sodium à 0,45 %, USP, le mélange final doit être utilisé en l'espace de 24 heures s'il est conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) ou de 3 heures s'il est conservé à la température et à la lumière ambiantes (entre 15 °C et 30 °C). L'administration de BENVYON dilué doit être terminée avant la fin de cette période.

Conserver la fiole entamée dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière et la mettre au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) si d'autres doses doivent en être prélevées.

Stabilité des fioles entamées (fioles perforables de 100 mg/4 mL et de 200 mg/8 mL)

BENVYON à 100 mg/4 mL et à 200 mg/8 mL est offert en fioles multidoses. Bien qu'il ne contienne aucun agent de conservation antimicrobien, BENVYON est bactériostatique. Les fioles multidoses entamées sont stables pendant une période maximale de 28 jours lorsqu'elles sont conservées dans leur emballage d'origine, au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Il n'est pas recommandé de prélever plus de six (6) doses d'une fiole multidose.

Après le premier usage, la fiole entamée doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) dans son emballage d'origine; elle doit être jetée au bout de 28 jours.

12 PARTICULARITÉ DE MANIPULATION DU PRODUIT

Comme pour les autres agents anticancéreux toxiques, BENVYON doit être manipulé avec soin. On recommande le port de gants et de lunettes de protection afin d'éviter toute exposition au liquide renversé par accident, par exemple lors du bris d'une fiole. Si une solution contenant BENVYON entre en contact avec la peau, nettoyer immédiatement et soigneusement cette dernière, avec de l'eau et du savon. Si BENVYON entre en contact avec une muqueuse, rincer abondamment à l'eau.

Il convient d'envisager l'application de méthodes adéquates de manipulation et de mise au rebut des anticancéreux. Il existe plusieurs publications sur le sujet. Il n'y a cependant pas consensus quant à la nécessité ou à la pertinence de l'ensemble des méthodes recommandées.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

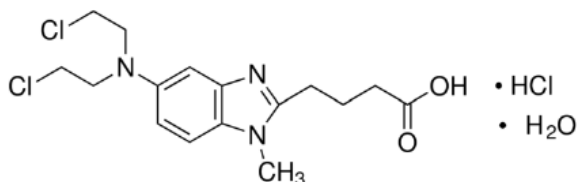
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de bendamustine

Nom chimique : chlorhydrate de l'acide 5-[bis(2-chloroéthyl)amino]-1-méthyl-1H-benzimidazole-2-butanoïque (monohydraté)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$, 412,7 g/mole

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de bendamustine est une poudre blanche à blanc cassé. Il a un pH de 2,0 à 3,0 en solution à 1 % (p/v). Le chlorhydrate de bendamustine est soluble ou peu soluble dans l'éthanol. Le chlorhydrate de bendamustine a une solubilité de 12,5 g/L dans de l'eau à 20 °C. Étant donné que le chlorhydrate de bendamustine est un sel, sa solubilité dans les solvants organiques est très faible.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques

Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Tableau 9 : Résumé des données démographiques de l'étude SDX-105-03 sur le LNH

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (extrêmes) | Sexe |
|---------------|--|---|----------------------|--------------------------|--------------------------------|
| SDX-105-03 | Étude de phase III multicentrique, sans insu, sans répartition aléatoire, visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine | Bendamustine : 120 mg/m ² /jour par voie i.v. les jours 1 et 2; cycle de traitement toutes les 3 semaines, maximum de 8 cycles | n = 102 | 59,3 ans (31,0-84,0 ans) | Hommes : 65 % Femmes : 35 % |

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de la bendamustine chez des patients atteints d'un LNH à cellules B indolent qui n'avait pas répondu à un traitement par le rituximab ou qui avait progressé au cours des 6 mois suivant un tel traitement dans le cadre d'un essai déterminant à groupe unique (SDX-105-03). Les sujets ont reçu de la bendamustine par voie i.v. à raison de 120 mg/m² les jours 1 et 2 d'un cycle de 21 jours, pendant un maximum de 8 cycles.

L'étude s'est déroulée dans 24 centres aux États-Unis et 4 centres au Canada, et 28 chercheurs y ont participé. Les critères principaux étaient le taux de réponse globale (RG) et la durée de réponse (DR) chez des patients atteints d'un LNH à cellules B indolent qui recevaient de la bendamustine. Outre un traitement antérieur par le rituximab, les patients devaient avoir déjà reçu au moins 1 protocole de chimiothérapie et au plus 3 protocoles.

On a évalué l'efficacité en fonction des évaluations faites à l'aveugle par un comité indépendant d'évaluation (CIE), notamment du taux de RG (réponse complète + réponse complète non confirmée + réponse partielle) et de la DR. L'étude était conçue pour exclure un taux de RG < 40 % et une DR < 4 mois (hypothèse nulle). Les deux premières évaluations de la réponse tumorale ont eu lieu à un intervalle de 6 semaines et les évaluations subséquentes, à intervalles de 12 semaines jusqu'à la fin du traitement.

Dans cette étude, l'âge moyen était de 59,3 ans, 65 % des sujets étaient de sexe masculin, et 95 % des sujets présentaient au départ un indice fonctionnel de l'OMS de 0 ou 1. Les principaux sous-types tumoraux étaient le lymphome folliculaire (62 %), le lymphome lymphocytaire diffus à petites cellules (21 %) et le lymphome de la zone marginale (16 %). Quatre-vingt-dix-neuf pour cent des sujets avaient déjà été soumis à une chimiothérapie, 91 % des sujets avaient déjà reçu un agent alkylant et 97 % des sujets avaient rechuté dans les 6 mois qui avaient suivi l'administration soit de la première dose (monothérapie), soit de la dernière dose (traitement d'entretien ou d'association) de rituximab.

Comme le montre le **tableau 10**, les résultats évalués par le CIE pour les paramètres d'efficacité principaux étaient statistiquement significatifs : taux de RG de 75 % ($p < 0,0001$) et DR médiane de 40 semaines.

Tableau 10 : Résultats de l'étude SDX-105-03 sur le LNH^{*a}

| Étude SDX-105-03 | Étude SDX-105-03 CIE (N = 100) |
|---|-----------------------------------|
| Taux de réponse (%) | |
| Taux de réponse globale (RC + RCnc + RP) (IC à 95 %) | 75 (65,3-83,1) |
| Valeur p^{*b} | < 0,0001 |
| Réponse complète (RC) | 14 |
| Réponse complète non confirmée (RCnc) | 3 |
| Réponse partielle (RP) | 58 |
| Durée de réponse (DR) | |
| Médiane, en semaines (IC à 95 %) | 40,1 (31,0-46,9) |

IC : intervalle de confiance

*a Le CIE s'est fondé sur les critères de réponse modifiés de l'International Working Group (critères IWG-RC). Dans les critères IWG-RC modifiés, on précise que la persistance de cellules tumorales dans la moelle osseuse chez un patient satisfaisant à tous les autres critères de la RC définit une RP. On n'exigeait pas de carottes de moelle osseuse de longueur ≥ 20 mm.

*b Selon l'hypothèse nulle d'un taux de RG < 40 %

Le **tableau 11** présente le taux de RG et la DR médiane chez les sujets qui ont répondu à la bendamustine après avoir déjà reçu une chimiothérapie. On a obtenu une réponse chez des patients qui avaient déjà reçu un agent alkylant (74 %), dont la maladie s'était montrée réfractaire à un agent alkylant (60 %) ou à la chimiothérapie la plus récente (64 %) de même que chez des patients soumis antérieurement à une radio-immunothérapie (63 %). On a observé des réponses durables dans tous les groupes de sujets, définis selon les caractéristiques de départ.

Tableau 11 : Taux de réponse globale (RG) et durée de la réponse (DR) chez les sujets traités antérieurement

| VARIABLE | Nombre de patients (%) | TAUX DE RG (RC + RCnc + RP) (CIE) | DR médiane* ^a (semaines) (CIE) |
|---|------------------------|--|---|
| TYPE DE TRAITEMENT DÉJÀ REÇU | 100 (100) | 75 % (IC : 65,34-83,12) ($p < 0,0001$) | 40,1 (IC : 31,0-45,3) |
| PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE ANTÉRIEURS | 99 (99) | | |
| Chimiothérapie avec agent alkylant (CVP, CHOP) | 91 (91) | 74 % (IC : 63,35-82,31) | 36,6 (IC : 28,9-46,9) |
| Cancer réfractaire* ^b à la plus récente chimiothérapie avec agent alkylant | 30 (30) | 60 % (IC : 40,60-77,34) | 33,3 (IC : 21,4-nd) |
| Cancer réfractaire à la chimiothérapie la plus récente | 36 (36) | 64 % (IC : 46,22-79,18) | 27,3 (IC : 21,4-nd) |
| Radio-immunothérapie (RIT) | 24 (24) | 63 % (IC : 40,59-81,20) | 47,4 (IC : 30,1-66,1) |
| NOMBRE DE CHIMIOTHÉRAPIES ANTÉRIEURS | | | |
| | | | |
| Total | 99 (99) | | |
| 1 | 41(41) | 75 % (IC : 64,89-83,45) | 40,3 (IC : 33,3-47,4) |
| 2 | 36 (36) | | |

| VARIABLE | Nombre de patients (%) | TAUX DE RG (RC + RCnc + RP) (CIE) | DR médiane* ^a (semaines) (CIE) |
|----------|------------------------|-----------------------------------|---|
| 3 | 14 (14) | | |
| > 3 | 8 (8) | 75 % (IC : 34,91-96,81) | 19,7 (IC : 18,3-30,1) |

*a Le suivi des patients dont le cancer n'avait pas progressé au moment de l'analyse des données a été censuré lors de la dernière évaluation de la réponse tumorale.

*b Absence de réponse ou progression durant la chimiothérapie

nd = non disponible

On n'a pas noté de différence cliniquement pertinente entre les hommes et les femmes quant au taux de RG ni quant à la DR.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Tableau 12 : Portrait de la population de l'essai 02CLLIII dans la LLC

| N° de l'étude | Plan de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Nombre de sujets (n) | Âge moyen (extrêmes) | Sexe |
|---------------|---|--|----------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| 02CLLIII | Essai de phase III multicentrique, sans insu, avec randomisation et groupes parallèles pour comparer la bendamustine et le chlorambucil sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité | Bendamustine : 100 mg/m ² /jour par voie i.v. les jours 1 et 2 ou Chlorambucil : 0,8 mg/kg par voie orale les jours 1 et 15; cycle de traitement toutes les 4 semaines, maximum de 6 cycles | n = 319 | 63,3 ans (35,0-78,0 ans) | Hommes : 62 % Femmes : 38 % |

On a évalué l'innocuité et l'efficacité de la bendamustine dans le traitement de la LLC en la comparant au chlorambucil dans un essai multicentrique sans insu avec randomisation (essai 02CLLIII). La population était constituée de 319 patients atteints d'une LLC de stade B ou C selon la classification de Binet (ou I-IV selon la classification de Rai) qui devait être traitée, mais ne l'avait jamais été jusque-là. On estimait qu'un traitement s'imposait en cas d'insuffisance hématopoïétique, de symptômes B, d'une progression rapide de la maladie ou d'un risque de complications découlant d'adénopathies volumineuses. Ont été exclus de l'étude les patients atteints d'anémie hémolytique auto-immune ou de thrombocytopenie auto-immune, du syndrome de Richter ou ceux dont la maladie s'était transformée en leucémie prolymphocytaire.

Les patients ont été répartis aléatoirement de façon à recevoir, selon un rapport 1:1, un traitement par la bendamustine ou le chlorambucil, et ont été stratifiés par centre et par stade de LLC (B ou C, selon la classification de Binet). Les patients ont reçu de la bendamustine à raison de 100 mg/m² en perfusion i.v. de 30 minutes les jours 1 et 2 d'un cycle de 28 jours ou du chlorambucil à raison de 0,8 mg/kg (poids idéal selon la formule de Broca [poids idéal en kg = taille en cm – 100]) par voie orale les jours 1 et 15 d'un cycle de 28 jours.

L'étude s'est déroulée dans 45 centres répartis dans 8 pays. La majorité des patients ont été recrutés dans des centres d'Allemagne (40 %) et de Bulgarie (37 %). Les autres patients (23 %) venaient de 6 pays : Italie (10 %), Espagne (6 %), France (5 %), Suède (1 %), Autriche (1 %) et Angleterre (< 1 %).

Les groupes bendamustine et chlorambucil étaient équilibrés pour ce qui est des caractéristiques de départ : âge et sexe, stade de Binet (stade B : 72 % vs 71 %), adénopathies (79 % vs 80 %), splénomégalie (77 % vs 78 %), hépatomégalie (49 % vs 45 %), moelle riche (80 % vs 72 %), symptômes B (50 % vs 50 %), nombre de lymphocytes (moyenne de 69,3 × 10⁹/L vs 63,2 × 10⁹/L) et taux sérique de lactico-déshydrogénase (moyenne de 369,4 vs 385,4 U/L). Chez 90 % des sujets des deux groupes, la LLC avait été confirmée par immunophénotypage (CD5, CD23 et CD19 ou CD20, ou les deux).

Les deux paramètres d'évaluation principaux de cette étude étaient le taux de RG et la survie sans progression (SSP). Les paramètres d'évaluation secondaires importants étaient la survie globale et la qualité de vie.

Pendant le déroulement de cette étude menée sans insu, on a mis sur pied un comité indépendant d'évaluation de la réponse (CIER) pour assurer une constance dans l'évaluation de la réponse tumorale. Le CIER a revu à l'aveugle les données qui provenaient des évaluations réalisées toutes les 12 semaines et a déterminé pour chaque patient la meilleure RG et la date de progression, le cas échéant.

Les valeurs finales des paramètres d'efficacité – le taux de RG et la SSP – découlent de l'analyse des réponses calculées à partir des données avalisées par le CIER. Dans cette analyse, on a programmé les critères du groupe de travail parrainé par le National Cancer Institute (NCI-WG) et on les a appliqués aux données dont on disposait pour diverses variables, notamment : mesure des ganglions lymphatiques, symptômes B observés, résultats du laboratoire d'hématologie, de même que transfusions et nouveaux traitements anticancéreux consignés dans les dossiers. Dans l'analyse des réponses calculées, le suivi des patients était censuré si ces derniers avaient reçu une transfusion ou s'ils avaient amorcé un nouveau traitement anticancéreux avant que la progression de la maladie ne soit confirmée. Le dossier devait également confirmer que la moelle osseuse était devenue normocellulaire dans les 56 jours suivant l'évaluation clinique initiale pour que la réponse puisse être qualifiée de complète. Lorsque l'évaluation clinique de la moelle osseuse était incomplète et que le patient répondait à tous les autres critères de la RC, la réponse était qualifiée de partielle (**tableau 13**).

14.2 Résultats

Dans cet essai, le taux de RG a été plus élevé et la SSP, plus longue dans le groupe bendamustine que dans le groupe chlorambucil (**tableau 13**). La supériorité de la bendamustine était manifeste pour les deux paramètres d'efficacité principaux. On a enregistré un taux de RG de 68 % dans le groupe bendamustine, comparativement à 33 % dans le groupe chlorambucil ($p < 0,0001$) d'après les réponses calculées. La médiane de SSP était de 21 mois dans le groupe bendamustine, par rapport à 9 mois dans le groupe chlorambucil (rapport des risques instantanés : 0,26). On n'a pas noté de différence significative entre les sexes quant au taux de RG ou à la SSP ni dans un groupe ni dans l'autre.

Tableau 13 : Résultats^a de l'essai 02CLLIII dans la LLC

| | Bendamustine (N = 162) | Chlorambucil (N = 157) | Valeur p |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Taux de réponse n (%) | | | |
| Taux de réponse globale | 110 (68) | 51 (33) | < 0,0001 |
| (IC à 95 %) | (60,7-75,1) | (25,2-39,8) | |
| Réponse complète (RC)* | 14 (9) | 1 (< 1) | |
| Réponse partielle nodulaire (RPn)** | 6 (4) | 0 | |
| Réponse partielle (RP) [†] | 90 (56) | 50 (32) | |
| Survie sans progression^{††} | | | |
| Médiane, mois (IC à 95 %) | 20,7 (17,5-26,7) | 8,6 (5,7-8,7) | |
| RRI (IC à 95 %) | 0,26 (0,17; 0,38) | | < 0,0001 |

IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés

a. Ces résultats rendent compte des réponses calculées (voir ci-dessus).

* Définition de la RC : nombre de lymphocytes périphériques $\leq 4,0 \times 10^9/L$, polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$, plaquettes $> 100 \times 10^9/L$, hémoglobine $> 110 g/L$, sans transfusion, absence d'hépatosplénomégalie palpable, ganglions lymphatiques $\leq 1,5 cm$, moelle au moins normocellulaire contenant $< 30 \%$ de lymphocytes sans infiltration nodulaire et absence de symptômes B. Les critères cliniques et biologiques devaient se maintenir pendant au moins 56 jours.

** Définition de la RPn : mêmes critères que la RC, mais la biopsie médullaire révèle une infiltration nodulaire persistante.

† RP : baisse $\geq 50 \%$ du nombre de lymphocytes périphériques par rapport à la valeur de départ (avant traitement) et soit une diminution $\geq 50 \%$ des adénopathies, soit une réduction $\geq 50 \%$ de la taille de la rate ou du foie, ainsi qu'une des améliorations hématologiques suivantes : polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ou amélioration de 50 % par rapport à la valeur de départ, plaquettes $> 100 \times 10^9/L$ ou amélioration de 50 % par rapport à la valeur de départ, hémoglobine $> 110 g/L$ ou amélioration de 50 % par rapport à la valeur de départ sans transfusion, et ce, pendant au moins 56 jours.

†† SSP : temps écoulé entre la randomisation et la progression ou la mort, quelle qu'en soit la cause.

La **figure 1** présente la comparaison entre la bendamustine et le chlorambucil pour ce qui est de la survie sans progression estimée selon la méthode de Kaplan-Meier.

Figure 1 : Survie sans progression dans la LLC

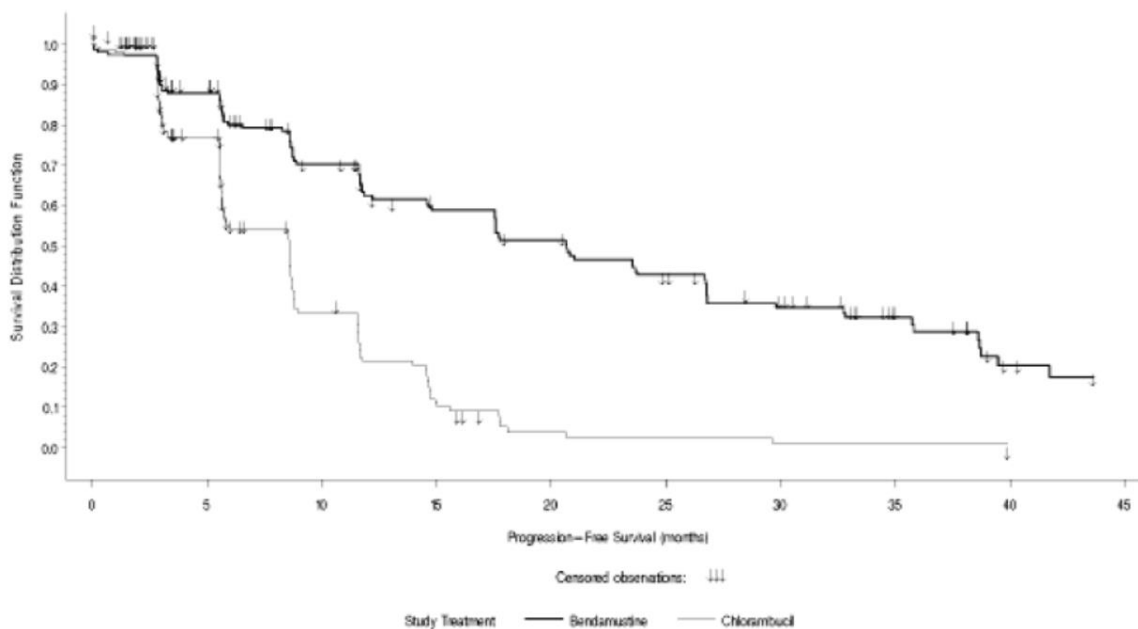


Figure 1

axe des y :

Survie (fonction de répartition)

Observations censurées

Traitement : Bendamustine

axe des x :

Survie sans progression (mois)

Chlorambucil

Dans l'analyse en intention de traiter des réponses calculées (RC, RPn ou RP), on a obtenu une durée de réponse médiane de 23 mois sous bendamustine (110 répondeurs) et de 8 mois sous chlorambucil (52 répondeurs).

Survie globale

Au total, 19 % des patients sous bendamustine et 26 % des patients sous chlorambucil sont morts pendant l'étude. Le rapport des risques instantanés (RRI) était de 1,38 (IC à 95 % : 0,78-2,46, $p = 0,18$).

Qualité de vie

Il n'y a pas eu de différence significative entre les groupes bendamustine et chlorambucil quant à la qualité de vie globale mesurée par l'état de santé général des patients.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Tolérabilité locale

On a évalué la tolérabilité locale, c'est-à-dire périverneuse et intra-artérielle, de diverses concentrations de chlorhydrate de bendamustine après une injection unique dans l'oreille de lapins néo-zélandais blancs. On a examiné attentivement les sites d'injection et les tissus avoisinants le jour du traitement, puis tous les jours jusqu'à la fin de l'étude (jour 5). Les résultats histologiques ont révélé un effet lié au traitement chez les lapins ayant reçu les 2 concentrations les plus fortes (0,6 et 1,0 mg/mL) par injection périverneuse. L'effet en question était une augmentation de l'incidence et de l'intensité des altérations périvasculaires évocatrices d'une irritation locale, également observée dans les tissus sous-cutanés avoisinants. Par ailleurs, après l'injection intra-artérielle, on a pu constater l'effet du traitement sur la paroi artérielle chez les lapins traités à raison de 0,2 ou 0,6 mg/mL. Si l'on en juge par les lésions de la paroi artérielle et du tissu périvasculaire, le chlorhydrate de bendamustine a nui à la réparation de la paroi artérielle au site d'injection. D'après les résultats de cette étude sur la tolérabilité locale, le chlorhydrate de bendamustine à une concentration de 0,2, 0,6 et 1,0 mg/mL a été irritant pour les vaisseaux et les tissus avoisinants.

Toxicité d'une dose unique

Chez la souris et le rat, des doses élevées de chlorhydrate de bendamustine ont entraîné une sédation, des tremblements, une ataxie, des convulsions, une diminution du poids corporel et une détresse respiratoire peu de temps (1-2 heures) après leur administration. On pouvait également observer à l'œil nu une atrophie du thymus, de la rate et des testicules. La dose maximale tolérée (DMT) administrée par voie i.v. était de 150 mg/m² chez la souris et de 180 mg/m² chez le rat. Une dose de 240 mg/m² administrée par voie i.v. s'est révélée létale chez 50 % des souris et des rats (DL₅₀).

Toxicité de doses multiples

Chez le rat et le chien, on a réalisé des études où l'on administrait des doses multiples de chlorhydrate de bendamustine par voie i.v. pendant un maximum de 15 semaines.

Lors d'une étude de 15 semaines sur la toxicité et la toxicocinétique du chlorhydrate de bendamustine administré par perfusion i.v. intermittente, on a injecté la substance à des groupes de rats en 5 cycles afin de dresser un profil toxicologique et de juger de la réversibilité des effets éventuels au cours d'une période de récupération de 4 semaines. Un cycle consistait en une perfusion de 30 minutes 1 fois par jour pendant 3 jours consécutifs, puis en une période de 18 jours sans traitement (cycle de 21 jours). On a évalué les doses suivantes : 0 (solution saline), 5, 10 ou 15 mg/kg/jour, ce qui correspond à 0, 30, 60 et 90 mg/m²/jour. Les chercheurs ont évalué les paramètres toxicologiques habituels.

Les évaluations hématologiques ont révélé une baisse des leucocytes liée à la dose et principalement imputable à la diminution du nombre absolu de lymphocytes, et ce, dans tous les groupes posologiques. En général, le poids corporel moyen était plus faible dans tous les groupes de mâles traités par la dose active et chez les femelles traitées à raison de 60 et 90 mg/m²/dose. En outre, dans tous les groupes bendamustine, on a euthanasié plusieurs rats en raison d'un affaiblissement généralisé. Les décès possiblement liés au traitement par le chlorhydrate de bendamustine ont été causés par des infections (pyélonéphrites), une glomérulopathie et une thrombose pulmonaire. On a observé des aberrations microscopiques dans les reins (dégénérescence/nécrose tubulaire et caryomégalie) et les os (hyperplasie de la moelle osseuse du fémur et du sternum). L'hyperplasie de la moelle osseuse n'était pas proportionnelle à la dose, mais la dégénérescence tubulaire et la

caryomégalie étaient toutes deux considérées comme étant liées au traitement. Une cardiomyopathie (focale/multifocale) a été observée chez les rats mâles qui recevaient la dose la plus forte. Des mesures toxicométriques ont indiqué que l'exposition n'était pas proportionnelle à la dose et que les expositions étaient semblables (dose de 90 mg/m²) ou inférieures (30 et 60 mg/m²) aux expositions rapportées chez des patients atteints d'un LNH recevant la dose recommandée de 120 mg/m². La dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a pas été déterminée, mais elle est < 30 mg/m² chez le rat.

Lors d'une étude de 15 semaines (3 cycles de 35 jours) menée chez le beagle, on a administré du chlorhydrate de bendamustine par perfusion i.v. intermittente à des groupes de chiens afin de dresser un profil toxicologique et de juger de la réversibilité des effets éventuels au cours de la période de récupération de 31 jours qui succédait à chaque cycle de traitement. Un cycle consistait en une perfusion de 30 minutes 1 fois par jour pendant 4 jours consécutifs, puis en une période de 31 jours sans traitement (cycle de 35 jours). On a administré à 4 groupes de 3 mâles et 3 femelles les doses suivantes par perfusion i.v. : 0 (eau pour solution injectable : chlorure de sodium à 0,9 %, 1:1), 1,65, 3,3 ou 6,6 mg/kg/dose, ce qui correspond à 0, 33, 66 et 132 mg/m²/dose, respectivement. Les chercheurs ont évalué les paramètres toxicologiques habituels, notamment les résultats de l'ophtalmoscopie.

Le chlorhydrate de bendamustine a perturbé de façon manifeste la vitesse du renouvellement cellulaire dans les voies digestives, le système immunitaire et les testicules, où les cellules se divisent rapidement. À la dose la plus forte de 132 mg/m², les effets – cumulatifs – se sont traduits par une toxicité et une moribondité significatives en 2 cycles de traitement, et aucun animal n'a reçu le 3^e cycle. On a observé des signes d'immunosuppression importante chez les animaux qui recevaient des doses élevées, y compris une myélosuppression (diminution des cellules myéloïdes), une involution modérée à sévère du thymus et l'absence de centres germinatifs dans la rate et les ganglions mésentériques. En outre, la fréquence cardiaque initiale – 130 battements/min en moyenne – est passée à 93 battements/min durant le 2^e cycle sous l'effet d'une forte dose. Les animaux ont toléré les doses de 1,65 et 3,3 mg/kg/dose pendant les 3 cycles, quoiqu'on ait observé une altération du tissu lymphoïde et des testicules. De plus, le rein s'est lui aussi révélé un organe cible chez le chien; ainsi, on a constaté une basophilie tubulaire avec hypertrophie nucléaire chez les chiens des 3 groupes posologiques. On a démontré une exposition générale aux 3 doses étudiées, cette dernière ayant été légèrement plus forte qu'une exposition proportionnelle à la dose lors du 1^{er} cycle et proportionnelle à la dose lors du 3^e cycle. Par ailleurs, l'exposition a semblé légèrement plus marquée chez les femelles que chez les mâles. Compte tenu des altérations mineures observées dans les tissus lymphoïdes, les testicules et les reins, la DSENO n'a pas été déterminée dans cette étude, mais elle est < 33 mg/m²/dose.

Cancérogénicité

On a évalué le potentiel cancérogène du chlorhydrate de bendamustine (non BPL [bonnes pratiques de laboratoire]) chez des souris AB/Jena. Les souris ont reçu 4 doses consécutives de 12,5 et 25 mg/kg/jour (voie intrapéritonéale [i.p.]), et de 62,5 mg/kg/jour (gavage). Chez les souris soumises à des injections i.p., on a observé un fibrosarcome et une augmentation des adénomes pulmonaires à la dose la plus forte (25 mg/kg); cela dit, l'incidence des adénomes pulmonaires était comparable dans ce groupe sous forte dose et chez les témoins. Par ailleurs, on a observé un réticulosarcome, un sarcome sous-cutané, un carcinome mammaire et des adénomes pulmonaires à une fréquence plus élevée chez les souris traitées par voie orale à raison de 62,5 mg/kg que chez les témoins.

Génotoxicité

On a évalué le potentiel génotoxique de la bendamustine au moyen des tests habituels : test in vitro de mutation inverse bactérienne, test in vitro d'aberration chromosomique dans des lymphocytes

humains provenant du sang périphérique et test in vivo du micronoyau sur moelle osseuse de rat. Les résultats décrits ci-après montrent que le chlorhydrate de bendamustine est à la fois mutagène et clastogène.

Dans le test in vitro de mutation bactérienne, le chlorhydrate de bendamustine a eu une activité mutagène manifeste sur la souche TA98 en présence d'activation métabolique et sur la souche WP2uvrA tant en présence qu'en l'absence d'activation métabolique.

Lors du test in vitro d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains, le chlorhydrate de bendamustine a entraîné une augmentation statistiquement significative de la proportion de cellules porteuses d'aberrations chromosomiques, tant en présence qu'en l'absence d'activation métabolique.

Lors du test in vivo du micronoyau sur érythrocytes de mammifères, on a montré que le chlorhydrate de bendamustine augmentait significativement l'incidence des érythrocytes polychromatiques contenant des micronoyaux, tant après 24 qu'après 48 heures, comparativement au groupe témoin ayant reçu l'excipient; on a administré la substance par voie i.v. à raison d'une dose unique de 6,25, 12,5 et 25 mg/kg, ce qui correspond à environ 18,8, 37,5 et 75 mg/m², respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) ont varié de 9 942 à 44 378 ng/mL chez les mâles et de 11 212 à 58 707 ng/mL chez les femelles.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

On a mené des études (non BPL) chez la souris et le rat afin d'évaluer les effets toxiques du chlorhydrate de bendamustine sur le développement embryonnaire et foetal. On a administré la bendamustine à des groupes de souris et de rats en injection i.p. unique lors de journées définies après l'accouplement et en injections multiples sur une période de plusieurs jours après l'accouplement. On n'a pas administré le médicament pendant la période allant de l'implantation à la fermeture de la voûte palatine. La bendamustine a eu des effets embryotoxiques chez les deux espèces, comme en témoignent l'augmentation des résorptions et les poids foetaux moins élevés. On a également noté une augmentation des malformations – dont l'exencéphalie, le nanisme et les fentes palatines – chez la souris et le rat. À en juger par ces résultats, le chlorhydrate de bendamustine est embryotoxique et tératogène.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

BENVYON

Chlorhydrate de bendamustine pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **BENVYON** et lors de chaque renouvellement de votre ordonnance. Ce feuillet est un résumé et ne décrit ce médicament que dans ses grandes lignes. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **BENVYON**.

Mises en garde et précautions importantes

BENVYON ne doit pas être utilisé chez le patient qui souffre d'une infection grave.

Voici quelques effets secondaires graves possibles de BENVYON :

- infection grave pouvant être mortelle;
- d'autres types de cancer;
- diminution de la production de cellules sanguines. C'est ce qu'on appelle une myélosuppression. Vous pourriez ressentir de la fatigue ou saigner plus facilement. Vous pourriez aussi courir un risque accru d'infection;
- problèmes cardiaques graves pouvant être mortels;
- réactions cutanées graves pouvant être mortelle.

Pourquoi utilise-t-on BENVYON?

BENVYON est utilisé dans le traitement des adultes atteints de :

- lymphome non hodgkinien à cellules B indolent récidivant, dont la maladie :
 - s'est aggravée après un traitement par le rituximab; ou
 - n'a pas répondu à un traitement antérieur par le rituximab.
- leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'ayant jamais été traitée auparavant.

Comment BENVYON agit-il?

Il a été démontré que BENVYON tue les cellules. On ne sait toutefois pas exactement comment BENVYON les détruit.

Quels sont les ingrédients de BENVYON?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de bendamustine

Ingrédients non médicinaux : hydroxyanisole butylé, alcool déshydraté, polyéthylène glycol 400, hydroxyde de sodium et eau pour injection

BENVYON se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

- Solution : 25 mg/1 mL – unidoses
- Solution : 100 mg/4 mL – multidoses

- Solution : 200 mg/8 mL – multidoses

BENVYON ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de bendamustine ou à tout autre ingrédient de BENVYON.

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir BENVYON, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- souffrez de problèmes cardiaques ou d'hypertension;
- souffrez d'une infection (n'importe quel type), y compris par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite B (VHB);
- avez des problèmes aux reins ou au foie;
- prévoyez recevoir un vaccin;
- avez moins de 18 ans; l'efficacité de chlorhydrate de bendamustine pour injection n'a pas été établie chez ces patients.

Autres mises en garde

BENVYON peut aussi causer :

- **une extravasation** (le médicament sort des veines et se répand dans les tissus environnants). Votre professionnel de la santé surveillera le point de perfusion pour déceler tout signe d'extravasation après vous avoir administré BENVYON;
- **un syndrome de lyse tumorale** (causé par la mort rapide et soudaine des cellules cancéreuses). On pourrait vous recommander de boire davantage de liquides durant votre traitement et vous devrez peut-être vous soumettre à des prélèvements sanguins;
- **des problèmes de foie**, qui peuvent comprendre une réactivation d'une infection antérieure par le VHB;
- **des réactions à la perfusion et une anaphylaxie**. Vous pourriez manifester une telle réaction si vous présentez une enflure du visage, des lèvres ou de la langue, des difficultés respiratoires, une éruption cutanée ou un évanouissement. Si c'est le cas, vous devrez peut-être prendre d'autres médicaments avant votre prochain traitement par BENVYON. Une réaction sévère pourrait nécessiter l'interruption de votre traitement;
- d'autres cancers, dont le **cancer de la peau autre que le mélanome**;
- un changement du rythme cardiaque; c'est ce qu'on appelle un **allongement de l'intervalle QTc**;
- une **leucoencéphalopathie multifocale progressive** (une infection cérébrale).

Consultez le tableau *Effets secondaires graves et mesures à prendre* ci-dessous pour obtenir des renseignements sur les effets secondaires graves.

Grossesse et allaitement – Renseignements pour les femmes :

- Si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, vous devez discuter de certains risques avec votre professionnel de la santé.
- L'emploi de BENVYON n'est pas recommandé durant la grossesse, car il peut nuire au fœtus.
- Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez BENVYON. Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace avant et pendant votre traitement. Commencez à utiliser cette méthode

contraceptive 2 semaines avant le début du traitement par BENVYON et continuez de l'utiliser au moins 4 semaines après la prise de la dernière dose du médicament.

- Si vous tombez enceinte ou pensez l'être pendant votre traitement, prévenez immédiatement votre professionnel de la santé.
- On ignore si BENVYON passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou avez l'intention de le faire, consultez votre professionnel de la santé pour déterminer si vous devriez prendre BENVYON ou allaiter. Vous ne devez pas faire les deux.

Fertilité et grossesse – Renseignements pour les hommes :

- BENVYON pourrait compromettre votre capacité à concevoir un enfant.
- Évitez de concevoir un enfant pendant votre traitement par BENVYON. Vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace avant et pendant votre traitement. Commencez à utiliser cette méthode contraceptive 2 semaines avant le début de votre traitement et continuez de l'utiliser au moins 4 semaines après la prise de la dernière dose du médicament.
- Prévenez immédiatement votre professionnel de la santé si votre partenaire sexuelle tombe enceinte ou croit l'être pendant votre traitement.

Tests et bilans de santé :

- Vous devrez passer des analyses sanguines avant et durant votre traitement. Les résultats de ces analyses aideront le professionnel de la santé à déterminer si vous présentez des effets secondaires et permettront d'évaluer les effets de BENVYON sur votre sang, votre foie, vos reins et votre cœur.
- Si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques, vous devrez peut-être subir des électrocardiographies durant votre traitement.

Votre professionnel de la santé examinera votre peau durant votre traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments/drogues, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec BENVYON :

On ignore si BENVYON interagit avec d'autres médicaments, car aucune évaluation n'a été effectuée à cet égard, mais les produits ci-dessous pourraient interagir avec BENVYON :

- la ciprofloxacine, un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes;
- la fluvoxamine, un médicament utilisé pour traiter la dépression;
- l'oméprazole, un médicament utilisé pour soulager les brûlures d'estomac; et
- le tabac.

Comment prendre BENVYON :

BENVYON vous sera administré par un professionnel de la santé. **BENVYON est une solution concentrée qui doit être diluée.** BENVYON doit être administré dans une veine (par voie i.v.), par perfusion.

Dose habituelle : La dose que vous recevrez dépendra de votre maladie et sera déterminée en fonction de votre taille et de votre poids.

Lymphome non hodgkinien indolent en rechute

120 mg/m², dans une veine, par perfusion, en 60 minutes. BENVYON est administré les jours 1 et 2 d'un cycle de 21 jours. Pour traiter cette affection, vous recevrez BENVYON pendant un maximum de 8 cycles.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

100 mg/m², dans une veine, par perfusion, en 30 minutes. BENVYON est administré les jours 1 et 2 d'un cycle de 28 jours. Pour traiter cette affection, vous recevrez BENVYON pendant un maximum de 6 cycles.

Il se pourrait que votre professionnel de la santé diminue la dose de BENVYON ou interrompe votre traitement par ce médicament pendant une courte période, par exemple en cas d'effets secondaires. Si vous avez une LLC, votre professionnel de la santé pourrait décider d'augmenter la dose de BENVYON.

Surdose :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou vous-même avez reçu une trop grande quantité de BENVYON, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Le traitement par BENVYON doit se dérouler selon un horaire fixe. Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre médecin pour qu'il vous donne ses instructions.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à BENVYON?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous recevez BENVYON. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- fatigue
- constipation

BENVYON peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|--|---|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| FRÉQUENT | | | |
| Déshydratation (lorsque le corps n'a pas assez de liquides) : soif, sécheresse de la bouche, mal de tête, urine jaune foncé | | √ | |
| Hypertension (tension artérielle élevée) : maux de tête sévères, fatigue ou confusion | | √ | |
| Hyperuricémie (taux élevé d'acide urique dans le sang) : douleur très vive ou rougeur et enflure aux articulations | | √ | |
| Hypokaliémie (faible quantité de potassium dans le sang) : secousses, crampes ou faiblesse musculaires, ou muscles impossible à faire bouger | | √ | |
| Infections : fièvre, frissons, nausées, vomissements, diarrhée, sensation de malaise général | | √ | |
| Nausées et vomissements | √ | | |
| Apparition d'une fièvre ou température supérieure à 38 °C | | √ | |
| Éruptions cutanées ou démangeaisons sévères ou qui s'aggravent | | √ | √ |
| Myélosuppression (nombre peu élevé de cellules sanguines) : essoufflement, fatigue intense, saignements, fièvre ou autres signes d'infection | | √ | |
| Fibrose pulmonaire (formation de tissu cicatriciel dans les poumons) : difficulté à respirer, toux, fatigue | | √ | |
| Pneumonie (infection des poumons) : toux, essoufflement | | √ | |

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|--|---|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| Insuffisance rénale (problèmes sévères aux reins) : confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, boursouffure du visage et des mains, gonflement des pieds ou des chevilles, volume d'urine plus faible que d'habitude ou absence totale d'urine, prise de poids | | √ | |
| Cancer (croissance et multiplication désordonnée de cellules anormales). Les symptômes peuvent inclure, sans s'y limiter : perte de poids, fatigue sueurs nocturnes, manque d'appétit, crachats de sang ou toux qui persiste, fièvre, infections fréquentes ou sévères, douleur aux os | | √ | |
| PEU FRÉQUENT | | | |
| Réaction allergique, y compris des réactions sévères (anaphylaxie) et des réactions liées à la perfusion : réactions cutanées comme une éruption ou des démangeaisons, enflure du visage ou difficultés respiratoires pendant ou peu après la perfusion | | √ | √ |
| Allongement de l'intervalle QTc (trouble du rythme cardiaque) : battements cardiaques irréguliers, évanouissement perte de conscience, convulsions | | √ | |
| Syndrome de lyse tumorale (mort rapide et soudaine de cellules cancéreuses) : absence de mictions (vous n'urinez plus), faiblesse musculaire sévère, perturbations du rythme cardiaque et convulsions | | √ | √ |
| Diarrhée | √ | | |

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|--|---|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| RARE | | | |
| Extravasation (le médicament sort des veines après son administration) : rougeur, enflure, douleur, infection au point de perfusion | | √ | |
| Réactions cutanées sévères (y compris le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie) : démangeaisons sévères ou qui s'aggravent, rougeurs intenses, urticaire, formation d'ampoules ou d'ulcères avec fièvre, douleurs articulaires ou souffrance généralisée. Peuvent entraîner la mort. | | √ | √ |
| Insuffisance cardiaque : douleurs à la poitrine, étourdissements, fatigue, respiration accélérée, essoufflement, enflure des pieds ou des jambes | | √ | √ |
| Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation d'ébriété, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété | | √ | √ |
| Atteinte hépatique : douleur du côté droit de l'abdomen, fièvre, fatigue, faiblesse, manque d'appétit, jaunisse, jaunissement du blanc des yeux, urines foncées | | √ | √ |
| TRÈS RARE | | | |
| Leucoencéphalopathie multifocale progressive (infection rare du cerveau) : | | √ | √ |

| Effets secondaires graves et mesure à prendre | | | |
|--|---|-------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement |
| | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| pertes de mémoire, difficulté à penser ou à marcher, perte de la vue | | | |
| Cancer de la peau autre que le mélanome : bosses ou taches sur la peau | | √ | |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur;

ou

- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Votre professionnel de la santé conservera BENVYON à la température recommandée (entre 2 °C et 8 °C) dans son emballage d'origine jusqu'au moment de l'utiliser, pour le protéger de la lumière.

Votre professionnel de la santé gardera BENVYON hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur BENVYON :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site du fabricant (<https://www.pfizer.ca/fr>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001 (sans frais).

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 12 janvier 2022