

Table of Contents

MONOGRAPHIE DE PRODUIT	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	29
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
14 ESSAIS CLINIQUES.....	31
15 MICROBIOLOGIE.....	37
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	37
17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	41
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	42

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrESAMUZE

chlorhydrate de bendamustine pour injection

45 mg/mL, solution stérile, pour perfusion intraveineuse
(en fioles à 180 mg/4 mL)

AVERTISSEMENT : Solution concentrée

À diluer avant l'administration

Antinéoplasique

Fabriqué par :
Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
Bachupally -500 090 Inde

Importé et distribué par :
Dr. Reddy's Laboratories Canada Inc.
Mississauga (Ontario) L4W 4Y1 Canada

Date d'approbation initiale :
3 mai 2022

Date de révision :
18 juillet 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 273258

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

8 EFFETS INDÉSIRABLES, ADVERSE REACTIONS, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit
--

2023-07

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....2

TABLE DES MATIÈRES.....2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ4

1. INDICATIONS	4
1.1 <u>Enfants</u>	4
1.2 <u>Personnes âgées</u>	4
2. CONTRE-INDICATIONS	4
3. <u>ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</u>	5
4. <u>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</u>	5
4.1. Considérations posologiques	5
4.2. <u>Dose recommandée et ajustements posologiques</u>	5
4.3. <u>Reconstitution</u>	6
4.4. Administration	7
4.5. Dose oubliée	7
5. <u>SURDOSAGE</u>	8
6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1. Populations particulières	13
7.1.1. <u>Femmes enceintes</u>	13
7.1.2. <u>Allaitement</u>	13
7.1.3. <u>Enfants</u>	13
7.1.4. <u>Personnes âgées</u>	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	<u>Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants</u>	19
8.3.	<u>Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques</u>	19
8.4.	<u>Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives</u>	20
8.5.	<u>Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit</u>	22
9.	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.2.	Aperçu des interactions médicamenteuses	22
9.4.	Interactions médicament-médicament	22
9.5	<u>Interactions médicament-aliment</u>	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	23
9.7.	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	23
10.	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
10.1.	Mode d'action	23
10.2.	Pharmacodynamie	23
10.3.	<u>Pharmacocinétique</u>	24
11.	<u>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT</u>	27
12.	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		28
13.	<u>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</u>	28
14.	<u>ESSAIS CLINIQUES</u>	28
14.1.	<u>Essais cliniques par indication</u>	28
15.	<u>MICROBIOLOGIE</u>	33
16.	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	33
17.	<u>MONOGRAPHIE DE PRODUIT AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE</u>	36
<u>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS</u>		37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ESAMUZE (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 d'ESAMUZE 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 pivot à groupe unique où le chlorhydrate de bendamustine a été administré 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 ledit 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 d'ESAMUZE dans le traitement de la LLC est fondée sur l'avantage du chlorhydrate de 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 chlorhydrate de 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 examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de bendamustine n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada (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

ESAMUZE est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris un ingrédient non médicamenteux ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie.

3 ENCADRÉ SUR LES 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, Hématologique](#))
- Infections, parfois mortelles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#))
- Cancers secondaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse 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 mortels (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil tégumentaire](#))

ESAMUZE 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 d'ESAMUZE 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 ESAMUZE à une dose moindre selon les modalités décrites ci-après pour les LNH et la LLC.

4.2 Dose recommandée et ajustements posologiques

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'ESAMUZE chez les enfants (voir [7.1.3 Enfants](#)).

Posologie dans les LNH

Il est recommandé d'administrer ESAMUZE en monothérapie 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.

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 ESAMUZE 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 d'ESAMUZE. Voir la section Dilution pour perfusion intraveineuse ci-après pour obtenir de plus amples directives.

Dilution pour perfusion intraveineuse

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

Il ne faut pas mélanger ni réunir les deux préparations.

Prélever de manière aseptique le volume nécessaire à l'administration de la dose prescrite (en

fonction d'une concentration de 45 mg/mL, voir le tableau 1) et transférer immédiatement la solution dans un sac 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 sac pour perfusion de 500 mL. Il est possible d'utiliser soit un sac pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC), soit un sac multicouche en PVC et en polyéthylène. Le mélange final contenu dans le sac 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 du sac 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 % et de 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) d'ESAMUZE 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 d'ESAMUZE 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	2,7	2,2	2,0	1,3	1,1	0,6
1,1	2,9	2,4	2,2	1,5	1,2	0,6
1,2	3,2	2,7	2,4	1,6	1,3	0,7
1,3	3,5	2,9	2,6	1,7	1,4	0,7
1,4	3,7	3,1	2,8	1,9	1,6	0,8
1,5	4,0	3,3	3,0	2,0	1,7	0,8
1,6	4,3	3,6	3,2	2,1	1,8	0,9
1,7	4,5	3,8	3,4	2,3	1,9	0,9
1,8	4,8	4,0	3,6	2,4	2,0	1,0
1,9	5,1	4,2	3,8	2,5	2,1	1,1
2	5,3	4,4	4,0	2,7	2,2	1,1
2,1	5,6	4,7	4,2	2,8	2,3	1,2
2,2	5,9	4,9	4,4	2,9	2,4	1,2
2,3	6,1	5,1	4,6	3,1	2,6	1,3
2,4	6,4	5,3	4,8	3,2	2,7	1,3
2,5	6,7	5,6	5,0	3,3	2,8	1,4
2,6	6,9	5,8	5,2	3,5	2,9	1,4
2,7	7,2	6,0	5,4	3,6	3,0	1,5
2,8	7,5	6,2	5,6	3,7	3,1	1,6
2,9	7,7	6,4	5,8	3,9	3,2	1,6
3	8,0	6,7	6,0	4,0	3,3	1,7

Remarque : les zones ombrées se situent en dehors de la concentration recommandée de 0,2 à 0,6 mg/mL dans le sac pour perfusion.

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

4.4 Administration

ESAMUZE (chlorhydrate de bendamustine pour injection) est une solution visqueuse limpide, de couleur jaune pâle à jaune. La fiole d'ESAMUZE ne contient pas d'agent de conservation antimicrobien et est à usage multiple. ESAMUZE 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 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

4.5 Dose oubliée

Le traitement par ESAMUZE doit se dérouler selon un horaire fixe. Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre professionnel de la santé 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 trois des quatre 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 du chlorhydrate de bendamustine. Le traitement du surdosage doit comporter des mesures de soutien, notamment la surveillance des paramètres hématologiques et de l'ECG.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique, teneur et composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Solution, 180 mg/4 mL (45 mg/mL) de chlorhydrate de	Hydroxytoluène butylé, polyéthylène glycol 300

	bendamustine	
--	--------------	--

ESAMUZE à 180 mg/4 mL est une solution visqueuse transparente jaune pâle à jaune, présentée en fioles de 5 mL en verre ambré de type I munis d'un bouchon en caoutchouc et d'une capsule à soulever. Le bouchon n'est pas composé de latex de caoutchouc naturel.

ESAMUZE est offert sous forme de solution stérile à raison de 180 mg dans une fiole ambrée de 5 mL à usage multiple.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) ».

Généralités

ESAMUZE 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 d'ESAMUZE.

Cancérogenèse 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 accru de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC) de la peau] suite à un traitement avec la bendamustine a été observé dans certaines études cliniques.

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves 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 [10.2 Pharmacodynamie](#)). La possibilité d'un effet tardif sur l'intervalle QT n'a pas été évaluée. Des cas isolés de modifications de l'ECG 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 [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 [8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques](#)). L'hypertension doit être bien maîtrisée avant le traitement par ESAMUZE.

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 d'ESAMUZE et d'allopurinol pourrait augmenter le risque de toxicité cutanée sévère (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil tégumentaire](#)).

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves 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](#)).

Fonction 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)). 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves 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 ESAMUZE 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 le chlorhydrate de bendamustine pour injection au patient présentant un dysfonctionnement hépatique modéré ou sévère (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)). Les patients présentant une élévation cliniquement non significative du taux de bilirubine causée par une maladie de Gilbert étaient admissibles aux études cliniques sur la bendamustine.

Système immunitaire

Infections

ESAMUZE 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)). Les patients atteints de myélosuppression à la suite d'un traitement par ESAMUZE 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.

La 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.

Après commercialisation, des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), y compris des cas fatals, ont été signalés chez des patients relativement surtout à l'association de bendamustine et de rituximab ou d'obinutuzumab.

Il faut considérer la LEMP pour le diagnostic différentiel de patients chez qui des signes ou des symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux sont apparus ou se sont aggravés. Si on soupçonne la présence d'une LEMP, l'utilisation de mesures diagnostiques appropriées est recommandée et le traitement doit être interrompu jusqu'à ce qu'on ait exclu cette éventualité.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les épreuves et examens suivants s'imposent avant le début du traitement par ESAMUZE : bilan sanguin complet, fonction 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 ESAMUZE, 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.

On recommande d'effectuer un examen périodique de la peau dans le cas de 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 TREANDA à un patient dont la clairance de la créatinine (ClCr) est comprise entre 40 et 80 mL/min. On ne doit pas administrer ESAMUZE à un patient dont la ClCr est < 40 mL/min (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

• **Fertilité**

On a fait état d'une perturbation de la spermatogenèse, d'azoospermie et d'aplasie germinale 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](#)). Si le patient, homme ou femme, est en âge de procréer, on doit l'informer de la nécessité d'éviter de concevoir un enfant et de commencer à utiliser une méthode contraceptive efficace 2 semaines avant le début du traitement par ESAMUZE et de continuer à l'utiliser pendant au moins 4 semaines après la dernière dose du traitement.

Sensibilité/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 graves 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 grave. 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 grave. 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 grave. 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 grave.

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 grave ou évolutive, on doit interrompre temporairement ou définitivement le traitement par ESAMUZE.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ESAMUZE 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 formelle n'a été réalisée chez la femme enceinte.

ESAMUZE 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 pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

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 ESAMUZE.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Selon les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de la bendamustine n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

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 lymphoblastique aiguë (LLA) et 16 patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA). 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 critère 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 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 [10.3 Pharmacocinétique](#)).

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 pivots, 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 alors 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 considérait 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 ($\geq 5\%$) 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 la bendamustine. Les effets indésirables graves les plus fréquents, survenus chez $\geq 5\%$ 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 traité par la 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

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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 pivot à groupe unique. Ces patients ont reçu de la bendamustine 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.

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 traités par la bendamustine, selon les principaux appareils ou systèmes et termes privilégiés

Appareil ou système 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)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique		
Neutropénie	45 (45)	42 (42)
Anémie	37 (37)	10 (10)
Thrombocytopénie	36 (36)	16 (16)
Leucopénie	16 (16)	12 (12)
Troubles cardiaques		
Tachycardie	5 (5)	0
Troubles digestifs		
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 affections/états liés à la voie d'administration		
Fatigue	64 (64)	14 (14)
Pyrexie	36 (36)	(1)
Frissons	14 (14)	0
Œdème périphérique	14 (14)	0
Asthénie	(13)	4 (4)

Douleurs	9 (9)	0
Douleurs au point de perfusion	7 (7)	0
Soif	6 (6)	0
Douleurs à l'emplacement du cathéter	5 (5)	0
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)
Examens		
Perte pondérale		3 (3)
Élévation de la créatininémie		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)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
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
Troubles du système nerveux		
Céphalées	21 (21)	0
Étourdissements	15 (15)	0
Dysgueusie	11 (11)	0
Troubles psychiatriques		
Insomnie	15 (15)	0
Anxiété	8 (8)	0
Dépression	5 (5)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
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 des tissus sous- cutanés		
Éruption cutanée	15 (15)	1 (1)
Prurit	6 (6)	0
Sécheresse de la peau	7 (7)	0
Hyperhidrose	5 (5)	0
Troubles vasculaires		
Hypotension	8 (8)	2 (2)

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

NOTE : On a compté les patients une seule fois par catégorie de termes privilégiés et une seule fois par catégorie d'appareil ou système

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 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 sujets de l'essai sur la LLC avec randomisation

Appareil ou système Terme privilégié	Nombre (%) de patients			
	Bendamustine (N = 161)		Chlorambucil (N = 151)	
	Tous les grades	Grade 3/4	Tous les grades	Grade 3/4
Nombre total de patients ayant eu au moins 1 effet indésirable	143 (89)	88 (55)	123 (81)	49 (32)
Troubles des systèmes sanguin et 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
Troubles digestifs				
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 affections/états liés à la voie 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
Troubles du système immunitaire				
Hypersensibilité	8 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infections et infestations				

	Nombre (%) de patients			
	Bendamustine (N = 161)		Chlorambucil (N = 151)	
Appareil ou système Terme privilégié	Tous les grades	Grade 3/4	Tous les grades	Grade 3/4
Rhinopharyngite	11 (7)	0	12 (8)	0
Infection	10 (6)	3 (2)	2 (1)	1 (< 1)
Herpès	5 (3)	0	7 (5)	0
Examens				
Perte pondérale	10 (6)	0	5 (3)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyperuricémie	12 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	10 (6)	1 (< 1)	8 (5)	1 (< 1)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés				
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 atteints de leucémie aiguë

Lors d'un essai de phase I/II comportant un groupe unique d'enfants 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 %).

8.3 Effets indésirables peu courants 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 cytomégalovirus 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 et de malignité non précisée : 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 répartition aléatoire :

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 et de malignité non précisée : 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 de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Le Tableau 5 présente la fréquence des anomalies biochimiques de nature hématologique et leur grade en fonction du CTCAE (*Common Terminologie Criteria for Adverse Events*) 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

Paramètre hématologique	Pourcentage de patients	
	Tous les grades	Grade 3/4
Baisse de l'hémoglobine	94	10
Baisse des leucocytes	92	56
Baisse des lymphocytes	96	94
Baisse des neutrophiles	83	61
Baisse des plaquettes	88	25
Paramètre chimique	Pourcentage de patients (grade 3/4)	
Hyperalbuminémie	2	
Hypercréatininémie	3	
Hyperglycémie	5	
Hypocalcémie	3	
Hypokaliémie	6	
Hyponatrémie	2	

*a L'intensité des manifestations indésirables a été cotée d'après la version 3.0 des catégories de toxicité CTCAE du système de cotation du NCI.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Le Tableau 6 présente les anomalies biologiques de nature hématologique de grades 3 et 4 observées dans chacun des groupes de l'essai avec répartition aléatoire sur la LLC.

Ces anomalies 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 bioogiques de nature hématologique chez les patients sous bendamustine ou chlorambucil lors de l'essai clinique avec répartition aléatoire sur la LLC

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 leucocytes	98 (62)	44 (28)	32 (21)	4 (3)
Baisse des lymphocytes	109 (69)	77 (49)	31 (21)	6 (4)
Baisse des neutrophiles	119 (75)	67 (42)	95 (64)	31 (21)
Baisse des plaquettes	122 (77)	18 (11)	115 (77)	14 (9)

*a L'intensité des manifestations indésirables a été cotée d'après la version 2.0 des catégories de toxicité CTCAE du système de cotation du NCI.

Dans l'essai clinique sur la LLC avec répartition aléatoire, le taux de bilirubine s'est élevé 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 répartition aléatoire sur la LLC

Paramètre biochimique	Pourcentage de patients ayant présenté des anomalies de grade 3 ou 4 dans le groupe sous bendamustine (%)
Taux élevés d'ALT	3
Taux élevés d'AST	1
Taux élevés de bilirubine	3

*a L'intensité des manifestations indésirables a été cotée d'après la version 2.0 des catégories de toxicité CTCAE du système de cotation du NCI.

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

Enfants atteints de leucémie aiguë

Lors d'un essai de phase I/II comportant un groupe unique d'enfants 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 neutrophiles (79 %), le taux d'hémoglobine (47 %) et les leucocytes (71 %) lors d'un bilan sanguin usuel.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables énumérés ci-après ont été observés après 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 des 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 immunitaires : anaphylaxie

Infections et infestations : leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Troubles rénaux et urinaires : diabète insipide néphrogénique (DIN)

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 et œdème –, 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 pour injection 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

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a pas été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a pas été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'ingrédient actif d'ESAMUZE 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 bichoninique (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 moitié de la concentration inhibitrice maximale (CI₅₀) 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 (CI₅₀ = 4 mcM) et NCI-H146 (CI₅₀ = 6 mcM). On a également obtenu des CI₅₀ de 20 mcM 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-∞} 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 ou 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-∞}.

Électrocardiographie

Une étude multicentrique et non comparative menée en mode ouvert 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 % : 1,8-9,3) 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 écart-type de la bendamustine après une dose unique de 120 mg/m² de chlorhydrate de bendamustine pendant le cycle 1

Paramètre	Moyenne (n = 11)	Écart-type
C _{max} (ng/mL)	5604	2427
t _{max} (h)	0,99	s.o.
ASC ₀₋₇ (ng•h/mL)	6633	3604
ASC _{0-∞} (ng•h/mL)	7162	3785

$t_{1/2}$ 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 mcg/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 [C^{14}] bendamustine a été distribuée au niveau des reins et du 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 [C^{14}] 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 et la dihydroxy-bendamustine, HP1 et HP2 respectivement. 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 [10.3 Pharmacocinétique, Élimination](#)).

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) suivant 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 $t_{1/2}$ 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** : L'indication d'utilisation chez les enfants n'est pas autorisée par Santé Canada. Le profil pharmacocinétique de la bendamustine a été évalué chez 42 enfants (1 à 19 ans) atteints de leucémie dans un seul essai de phase I/II où le chlorhydrate de bendamustine a été perfusé par voie intraveineuse en 60 minutes à raison de 90 et 120 mg/m². 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 systémique à la bendamustine obtenue chez les enfants ayant reçu la dose de 120 mg/m² 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 entre 1972 ng/mL et 10 593 ng/mL chez les adultes. L' ASC_{0-t} se situait entre 1999 ng•h/mL et 33 307 ng•h/mL chez les enfants, et entre 1599 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.
- **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 la race sur l'innocuité ou l'efficacité de la bendamustine. Une petite étude menée chez des sujets japonais ($n = 6$) semble indiquer que la race 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 ≤ 1,5 fois la LSN ou AST ou ALT ou PAL ≥ 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 grave.

Ces données n'étant pas exhaustives, l'utilisation de la bendamustine en présence d'un dysfonctionnement hépatique léger commande la prudence. On ne doit pas administrer la bendamustine à un patient présentant un dysfonctionnement hépatique modéré ou grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

- **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 la bendamustine en présence d'une ClCr comprise entre 40 et 80 mL/min commande la prudence. On ne doit pas administrer la bendamustine à un patient dont la ClCr est < 40 mL/min (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dysfonctionnement rénal](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

ESAMUZE en fioles multidoses doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pour prévenir la perte de puissance. Après la première perforation, conserver les fioles partiellement utilisées au réfrigérateur dans leur carton d'origine, à une température de 2 à 8 °C, et jeter les fioles après 28 jours. Laisser le produit dans l'emballage d'origine jusqu'au moment de son utilisation pour le protéger de la lumière. Il convient d'envisager l'application de méthodes adéquates de manipulation et de mise au rebut des anticancéreux (voir [12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION](#)).

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

ESAMUZE étant un anticancéreux toxique, les solutions qui en contiennent doivent être préparées et manipulées 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 ESAMUZE entre en contact avec la peau, nettoyer immédiatement cette dernière soigneusement, avec de l'eau et du savon. Si ESAMUZE 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

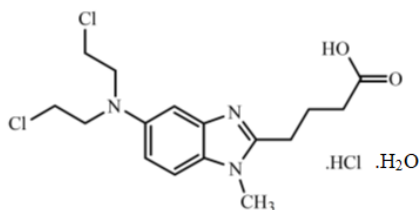
Nom commun : chlorhydrate de bendamustine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_{16}H_{21}Cl_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$, 412,74 g/mole

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de bendamustine est une poudre blanche à blanc cassé possédant des propriétés amphotères en raison de la moutarde azotée et de la chaîne latérale d'acide butyrique. Il a un pH de 2,7 en solution à 1 % (p/v). Le chlorhydrate de bendamustine est soluble dans les limites physiologiques du pH.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Tableau 9 : Résumé des données démographiques des patients à l'essai SDX-105-03 dans les LNH

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (éventail)	Sexe
SDX-105-03	Essai de phase III, multicentrique, ouvert, sans répartition aléatoire visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine	Bendamustine : 120 mg/m ² /j par voie i.v. les jours 1 et 2 d'un cycle de 21 jours, pendant un maximum de 8 cycles.	N = 102	59,3 ans (31,0 – 84,0)	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 pivot 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 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 %). Quarante-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 critères 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'essai SDX-105-03 dans la LNH^a

Chlorhydrate de bendamustine	Essai SDX-105-03 CIE (N = 100)
Taux de réponse (%)	
Taux de réponse globale (RC + RCnc + RP)	75
(IC à 95 %)	(65,3; 83,1)
Valeur de 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 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 ANTÉRIEURES			

VARIABLE	Nombre de patients (%)	Taux de RG (RC + RCnc + RP) (CIE)	DR médiane* ^a (semaines) (CIE)
Total	99 (99)		
1	41 (41)	75 % (IC : 64,89; 83,45)	40,3 (IC : 33,3; 47,4)
2	36 (36)		
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'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujet (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
02CLLIII	Essai de phase III multicentrique, ouvert, avec randomisation et groupes parallèles visant à 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	N = 319	63,3 (35,0 – 78,0)	Hommes : 62 % Femmes : 38 %
		Cycle de traitement toutes les 4 semaines, maximum de 6 cycles			

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 ouvert 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 dont la maladie s'était transformée en leucémie polymphocytaire.

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 le chlorhydrate de

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 chlorhydrate de 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 x 10⁹/L vs 63,2 x 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 critères principaux de cette étude étaient le taux de RG et la survie sans progression (SSP). Les critères secondaires importants étaient la survie globale et la qualité de vie. Pendant le déroulement de cette étude ouverte, 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 critères 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).

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 critères 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 (taux de risque [HR]: 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 de p
Taux de réponse n (%)			
Taux de réponse globale (IC à 95 %)	110 (68) (60,7; 75,1)	51 (33) (25,2; 39,8)	< 0,0001
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)	
Taux de risque (HR) (IC à 95 %)	0,26 (0,17; 0,38)		< 0,0001

IC = intervalle de confiance

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 $> 110 \text{ g/L}$, sans transfusion, absence d'hépatosplénomégalie palpable, ganglions lymphatiques $\leq 1,5 \text{ cm}$, 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 $> 110 \text{ g/L}$ 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.

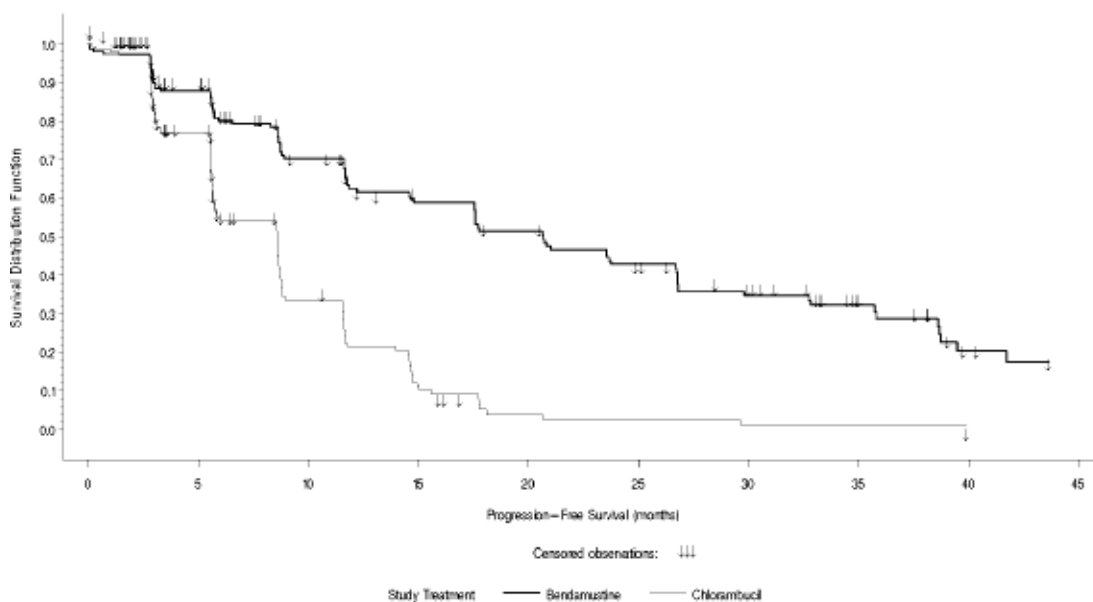


Figure 1 : Survie sans progression dans la LLC

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 taux de risque (HR) est 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 deux

concentrations les plus fortes (0,6 et 1,0 mg/mL) par injection périveineuse. L'effet en question était une augmentation de la fréquence 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 de multiples doses 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 éventuels effets 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 liées au traitement. Une cardiomyopathie (focale/multifocale) a été observée chez les rats mâles qui recevaient la dose la plus forte. Des mesures toxicinétiques 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 éventuels effets au cours de la période de récupération de 31 jours qui succédait à chaque 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/dose, 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 de myélosuppression 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 systémique 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 cancérigène 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, la fréquence 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; 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 9942 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 fœtal. 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 fœtaux 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.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Monographie de TREANDA® (chlorhydrate de bendamustine pour injection, 25 mg/fiole et 100 mg/fiole), numéro de contrôle de la présentation 268351, Teva Canada Limited, 25 janvier 2023.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

PrESAMUZE

chlorhydrate de bendamustine pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à recevoir **ESAMUZE** et lors de chaque renouvellement de votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. 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 d'**ESAMUZE**.

Mises en garde et précautions importantes

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

Voici quelques effets graves possibles d'ESAMUZE :

- infections graves, susceptibles de causer la mort
- autres types de cancer
- diminution de la production de cellules sanguines, appelées myélosuppression. Vous pourriez ressentir de la fatigue ou saigner plus facilement. Cela peut aussi vous rendre plus sensible aux infections
- problèmes cardiaques graves, susceptibles de causer la mort
- réactions cutanées graves, susceptibles de causer la mort

À quoi ESAMUZE sert-il?

ESAMUZE est utilisé pour traiter les adultes atteints de :

- lymphome non hodgkinien (LNH) 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 ESAMUZE agit-il?

Il a été démontré qu'ESAMUZE tue les cellules. On ne sait toutefois pas exactement comment ESAMUZE les détruit.

Quels sont les ingrédients d'ESAMUZE :

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de bendamustine

Ingrédients non médicamenteux : hydroxytoluène butylé, polyéthylène glycol 300

ESAMUZE est offert dans la forme pharmaceutique suivante :

Solution : 180 mg/4 mL

Ne prenez pas ESAMUZE si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de bendamustine ou à tout autre ingrédient d'ESAMUZE.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ESAMUZE. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Mentionnez-lui tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- souffrez de problèmes cardiaques ou d'hypertension;
- souffrez d'une infection quelconque, notamment par le VIH ou le VHB (virus de l'hépatite B);
- avez des problèmes de reins ou de foie;
- prévoyez recevoir un vaccin;
- avez moins de 18 ans, car l'efficacité d'ESAMUZE n'a pas été établie chez les patients de ce groupe d'âge.

Autres mises en garde importantes :

ESAMUZE peut aussi causer :

- **une extravasation.** Ce phénomène se produit lorsque le médicament sort des veines et se répand dans les tissus environnants. Une fois que vous aurez reçu ESAMUZE, votre professionnel de la santé surveillera votre point d'injection afin de déceler tout signe d'extravasation;
- **un syndrome de lyse tumorale (SLT).** Ce phénomène est causé par la mort rapide et soudaine des cellules cancéreuses. Il se peut qu'on vous demande de boire plus de liquides durant votre traitement et que vous ayez à passer des tests de sang;
- **des problèmes de foie**, notamment la réactivation d'une infection antérieure par le VHB;
- **des réactions à la perfusion et une anaphylaxie.** Si vous présentez une enflure du visage, des lèvres ou de la langue, des difficultés respiratoires, une éruption cutanée ou un évanouissement, vous avez peut-être une réaction de ce genre. Dans un tel cas, vous pourriez devoir prendre d'autres médicaments avant de recevoir votre prochaine dose d'ESAMUZE. Si la réaction est grave, votre traitement pourrait devoir être interrompu;
- d'autres cancers, notamment un **cancer cutané autre que le mélanome**;
- des modifications du rythme cardiaque, phénomène appelé **allongement de l'intervalle QTc**;
- une infection cérébrale appelée **leucoencéphalopathie multifocale progressive**.

Consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous pour obtenir des renseignements sur ces réactions ainsi que sur les autres effets indésirables graves.

Grossesse et allaitement – Renseignements pour les femmes

- Si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir, il y a des risques particuliers dont vous devriez parler avec votre professionnel de la santé.
- Il n'est pas recommandé de prendre ESAMUZE pendant la grossesse, car ce médicament peut causer du tort au bébé à naître.
- Vous devez éviter de devenir enceinte pendant que vous prenez ESAMUZE. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace avant le début de votre traitement et pendant celui-ci. Vous devez commencer à utiliser une méthode contraceptive efficace 2 semaines avant le début de votre traitement par ESAMUZE et continuer de l'utiliser pendant au moins 4 semaines après votre dernière dose.
- Si vous devenez enceinte pendant votre traitement, ou si vous pensez l'être, dites-le à votre professionnel de la santé immédiatement.
- On ignore si ESAMUZE passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou avez l'intention de le faire, votre professionnel de la santé et vous-même devriez évaluer s'il vaut mieux que vous preniez ESAMUZE ou que vous allaitiez. Vous ne devez pas faire les deux en même temps.

Fertilité et grossesse – Renseignements pour les hommes

- ESAMUZE peut affecter votre capacité à avoir un enfant.
- Pendant le traitement par ESAMUZE, évitez la procréation. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace avant le début de votre traitement et pendant celui-ci. Vous devez commencer à utiliser une méthode contraceptive efficace 2 semaines avant votre premier traitement et continuer de l'utiliser pendant au moins 4 semaines après votre dernière dose.
- Si votre partenaire sexuelle devient enceinte, ou si elle croit l'être durant votre traitement, dites-le à votre professionnel de la santé immédiatement.

Tests et bilans de santé :

- Vous devrez passer des tests de sang avant le début de votre traitement et pendant celui-ci. Les résultats de ces tests aideront votre professionnel de la santé à déterminer si vous présentez des effets indésirables. Ils indiqueront aussi si ESAMUZE affecte votre sang, votre foie, vos reins et votre cœur.
- Si vous avez des antécédents de problèmes cardiaques, vous pourriez devoir passer des électrocardiogrammes durant votre traitement.
- Votre professionnel de la santé vérifiera votre peau durant le traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou de produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec ESAMUZE :

Cela n'ayant pas été évalué, on ignore si ESAMUZE interagit avec d'autres médicaments; il se peut néanmoins qu'il interagisse avec ces agents :

- Ciprofloxacine, un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes
- Fluvoxamine, un médicament utilisé pour traiter la dépression
- Oméprazole, un médicament utilisé pour traiter les brûlures d'estomac
- Tabac

Comment prendre ESAMUZE

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

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

Lymphome non hodgkinien indolent récidivant : 120 mg/m², dans une veine, par perfusion, en 60 minutes. ESAMUZE est administré les jours 1 et 2 de chaque cycle de 21 jours. Pour cette indication, vous recevrez ESAMUZE pendant un maximum de 8 cycles.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) : 100 mg/m², dans une veine, par perfusion, en 30 minutes. ESAMUZE est administré les jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours. Pour cette indication, vous recevrez ESAMUZE pendant un maximum de 6 cycles.

Il se pourrait que votre professionnel de la santé réduise votre dose d'ESAMUZE ou interrompe votre traitement pendant un court moment si vous avez des effets secondaires. Si vous êtes atteint de leucémie lymphoïde chronique, votre professionnel de la santé pourrait également décider d'augmenter votre dose d'ESAMUZE.

Surdosage

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou vous-même avez reçu une trop grande quantité d'ESAMUZE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

Le traitement par ESAMUZE doit se dérouler selon un horaire fixe. Si vous manquez un rendez-vous, appelez votre professionnel de la santé pour qu'il vous donne ses instructions.

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

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

- fatigue
- constipation

ESAMUZE peut entraîner des résultats anormaux aux tests de sang. Votre professionnel de la santé décidera du moment opportun pour faire ces tests et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			

Déshydratation (l'organisme ne contient pas suffisamment d'eau) : sensation de soif, sécheresse de la bouche, mal de tête, urines foncées		✓	
Hypertension : mal de tête de forte intensité, fatigue ou confusion		✓	
Hyperuricémie (taux sanguin d'acide urique élevé) : douleur articulaire intense ou rougeur et enflure des articulations		✓	
Hypokaliémie (faible taux sanguin de potassium) : secousses musculaires, crampes ou faiblesse musculaire ou muscles qui refusent de bouger		✓	
Infections : fièvre, frissons, nausées, vomissements, diarrhée, sensation de malaise générale		✓	
Nausées et vomissements	✓		
Apparition d'une fièvre ou température supérieure à 38 °C		✓	
Éruptions cutanées ou démangeaisons graves ou qui s'aggravent		✓	✓
Myélosuppression (faible nombre de globules blancs) : essoufflement, fatigue intense, saignements, fièvre ou autres signes d'infection		✓	
Fibrose pulmonaire (formation de tissu cicatriciel dans les poumons) : difficulté respiratoire, toux, fatigue		✓	
Pneumonie (infection des poumons) : toux, essoufflement		✓	
Insuffisance rénale (problèmes graves aux reins) : confusion; éruptions cutanées et démangeaisons; enflure du visage et des mains; enflure des pieds ou des chevilles; peu ou pas de miction; gain de poids		✓	
Cancer (croissance de cellules anormales qui se divisent de façon incontrôlée). Les symptômes comprennent, notamment : perte de poids, fatigue, sueurs nocturnes, perte de l'appétit, crachats de sang ou toux persistante, fièvre, infections fréquentes ou graves, douleurs osseuses		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique incluant réactions graves (anaphylaxie) et réactions au point de 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 de cœur irréguliers, évanouissement, perte de conscience, convulsions		√	
Syndrome de lyse tumorale (mort rapide et soudaine des cellules cancéreuses) : absence de mictions (vous n'urinez plus), grande faiblesse musculaire, perturbations du rythme cardiaque et convulsions		√	√
Diarrhée	√		
RARE			
Extravasation (sortie du médicament des veines après l'administration) : rougeur, enflure, douleur, infection au point de perfusion		√	
Réactions cutanées graves (y compris le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie) : démangeaisons graves ou qui s'aggravent, rougeurs intenses, urticaire, formation d'ampoules ou d'ulcères avec fièvre, douleurs articulaires ou sensation de malaise générale. Ces symptômes peuvent entraîner le décès.		√	√
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 (rare infection du cerveau) : perte de mémoire, difficulté à penser clairement, difficulté à marcher, perte de la vue		✓	✓
Cancer cutané autre que le mélanome : bosses ou plaques décolorées sur la peau		✓	
Diabète insipide néphrogénique (trouble de l'équilibre hydrique) : soif, extrême, émission fréquente d'urine pâle, besoin fréquent d'uriner la nuit		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations 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 de produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

ESAMUZE doit être conservé par les professionnels de la santé. Les renseignements ci-après concernant la conservation d'ESAMUZE s'adressent à votre professionnel de la santé.

ESAMUZE en fioles multidoses doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Après la première perforation, conserver les fioles partiellement utilisées au réfrigérateur dans leur carton d'origine, à une température de 2 à 8 °C, et jeter les fioles après 28 jours. Laisser le produit dans l'emballage d'origine jusqu'au moment de son utilisation pour le protéger de la lumière.

Une fois diluée, la préparation finale peut être utilisée dans les 24 heures lorsqu'elle est conservée au réfrigérateur (2 – 8 °C) ou dans les 2 heures lorsqu'elle est conservée à la température ambiante (15 – 30 °C), dans les conditions d'éclairage ambiant.

Garder ESAMUZE hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'ESAMUZE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), celui du fabricant

(www.drreddys.com) ou en appelant le 1 855 845-1739.

Dr. Reddy's Laboratories Ltd a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 18 juillet 2023