

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**Pr Chlorhydrate de bendamustine pour injection**

Poudre lyophilisée pour injection, 25 mg/ fiole et 100 mg/ fiole, pour perfusion intraveineuse

Norme maison

Antinéoplasique

**Eugia Pharma Inc.**  
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402  
Woodbridge, Ontario L4L 8K8  
Canada

Date d'approbation initiale:  
Le 4 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 267239

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT  
N/A

## TABLE DES MATIÈRES

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie .....	4
1.2 Gériatrie .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Posologie et ajustements posologiques recommandés.....	5
4.3 Reconstitution :.....	6
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	14
7.1.3 Pédiatrie .....	14
7.1.4 Gériatrie.....	15
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>15</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament.....	15
8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques.....	16
8.2.1 Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques- pédiatrie.....	21
8.3 Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques.....	21
8.4 Résultats hématologiques et biologiques anormaux.....	22
8.5 Effets indésirables post-commercialisation .....	23
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>24</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	24
9.4 Interactions médicament-aliments .....	25
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale.....	25
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	25
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>25</b>
10.1 Mode d'action .....	25
10.2 Pharmacodynamie.....	25
10.3 Pharmacocinétique .....	26
<b>11 ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....</b>	<b>29</b>

<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>29</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>30</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>30</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>30</b>
14.1 Essais cliniques par indication .....	30
<b>15 MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>36</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>36</b>
<b>17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>39</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>40</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

Le chlorhydrate de bendamustine pour injection est indiqué pour le traitement d'un(e) :

- 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 du chlorhydrate de bendamustine 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).

- Leucémie lymphoïde chronique (LLC) symptomatique n'ayant jamais été traitée auparavant.

L'approbation du chlorhydrate de bendamustine 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 Pédiatrie

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Basée sur les données qui ont été soumises et examinées par Santé Canada, L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de bendamustine chez des enfants et des adolescents n'a pas été démontrée; Santé Canada n'est pas autorisé l'indications du chlorhydrate de bendamustine en pédiatrie (< 18 ans) (voir 7.1.3 Enfants ).

#### 1.2 Gériatrie

**Gériatrie (≥ 65 ans) :** Dans les populations LNH et 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

Le chlorhydrate de bendamustine pour injection est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au chlorhydrate de bendamustine ou à l'un de ses ingrédients, dont le mannitol,

ou à l'un des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie.

### **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

Effets indésirables cliniquement importants:

- insuffisance cardiaque et infarctus du myocarde, parfois mortels (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire)
- myélosuppression (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique)
- infections, parfois mortelles (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire)
- cancers secondaires (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagénèse).
- 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 (7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).

Le chlorhydrate de bendamustine pour injection ne doit pas être utilisé en présence :

- d'une infection grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire ci-après).

## **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **4.1 Considérations posologiques**

Il convient de reporter l'administration du chlorhydrate de bendamustine pour injection en présence d'un effet toxique hématologique de grade 4 ou non hématologique de grade  $\geq 2$  et cliniquement significatif. Une fois la manifestation non hématologique ramenée à un grade  $\leq 1$  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 le chlorhydrate de bendamustine pour injection à une dose moindre selon les modalités décrites ci-après pour les LNH et la LLC.

### **4.2 Posologie et ajustements posologiques recommandés**

Santé Canada n'a pas autorisé d'indications du chlorhydrate de bendamustine en pédiatrie (< 18 ans) (Voir 7.1.3 Enfants).

#### **Posologie dans les LNH**

Il est recommandé d'administrer le chlorhydrate de bendamustine pour injection en monothérapie à raison de 120 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> les jours 1 et 2 de chaque cycle.

*Ajustements posologiques en cas de toxicité non hématologique* : En présence d'une manifestation de grade  $\geq 3$ , réduire la dose à 90 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 2 de chaque cycle; en cas de réapparition d'un effet toxique de grade  $\geq 3$ , réduire la dose à 60 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 2 de chaque cycle.

#### **Posologie dans la LLC**

Il est recommandé d'administrer le chlorhydrate de bendamustine pour injection en monothérapie à raison de 100 mg/m<sup>2</sup> 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  $\geq 3$ , réduire la dose à 50 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 2 de chaque cycle; en cas de réapparition d'un effet toxique de grade  $\geq 3$ , réduire la dose à 25 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 2 de chaque cycle.

*Ajustements posologiques en cas de toxicité non hématologique* : En présence d'une manifestation de grade  $\geq 3$  cliniquement significative, réduire la dose à 50 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 2 de chaque cycle.

Le médecin traitant pourra augmenter la dose lors des cycles subséquents s'il le juge opportun.

#### **4.3 Reconstitution :**

##### **Produits parentéraux :**

Le contenu de la fiole à usage unique de chlorhydrate de bendamustine pour injection doit être reconstitué de manière aseptique, conformément aux instructions suivantes :

**Tableau 1 : Reconstitution**

<b>Format de la fiole</b>	<b>Volume de diluant nécessaire par fiole</b>	<b>Volume approximatif du mélange obtenu</b>	<b>Concentration nominale par mL</b>
25 mg	5 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP, seulement	5 mL	5 mg/mL
100 mg	20 mL d'eau stérile pour préparations injectables, USP,	20 mL	5 mg/mL

	seulement		
--	-----------	--	--

Bien agiter de manière à obtenir une solution limpide, incolore à jaune pâle, dosée à 5 mg/mL de chlorhydrate de bendamustine. La poudre lyophilisée devrait se dissoudre complètement en 5 minutes. Ne pas utiliser le produit reconstitué s'il renferme des particules.

Prélever de manière aseptique le volume nécessaire à l'administration de la dose prescrite (en fonction d'une concentration de 5 mg/mL) et transférer immédiatement la solution dans une poche pour perfusion de 500 mL contenant une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP (solution physiologique salée). On peut remplacer la solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, par une solution injectable de dextrose à 2,5 %/chlorure de sodium à 0,45 %, USP, en poche pour perfusion de 500 mL. On ne doit utiliser que des sacs de perfusion en polychlorure de vinyle (PVC). Le mélange final contenu dans la poche pour perfusion doit renfermer une concentration de chlorhydrate de bendamustine de 0,2 à 0,6 mg/mL. La solution doit être transférée dans la poche pour perfusion dans les 30 minutes suivant sa reconstitution. Après le transfert, bien mélanger le contenu de la poche pour perfusion. La solution obtenue doit être limpide et incolore à jaune pâle.

Reconstituer le produit au moyen d'eau stérile pour préparation injectable, USP, puis le diluer à l'aide soit d'une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, soit d'une solution injectable de dextrose à 2,5 %/chlorure de sodium à 0,45 %, USP, selon les instructions ci-dessus. Aucun autre diluant ne s'est révélé compatible.

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. Il convient de jeter toute portion inutilisée conformément aux modalités de mise au rebut des antinéoplasiques en vigueur dans l'établissement.

### **Stabilité du mélange**

La fiole le chlorhydrate de bendamustine pour injection ne contient pas d'agent de conservation antimicrobien et est à usage unique. On doit préparer le mélange le plus près possible du moment de l'administration.

Une fois diluée dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, USP, ou une solution injectable de dextrose à 2,5 %/chlorure de sodium à 0,45 %, USP, le mélange doit être utilisé dans un délai de 24 heures s'il est conservé au réfrigérateur (2-8 °C) ou de 3 heures s'il est conservé à la température et à la lumière ambiantes (15-30 °C) (Voir 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT). L'administration de chlorhydrate de bendamustine pour injection doit être terminée avant la fin de cette période.

## **5 SURDOSAGE**

Dans l'ensemble des données cliniques, la dose unique maximale administrée a été de

280 mg/m<sup>2</sup>. 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 pour le 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 immédiatement avec le centre antipoison de votre région.
---

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée, 25 mg/fiole et 100 mg/fiole	Mannitol

**Conditionnement** : Le chlorhydrate de bendamustine pour injection est offert sous forme de poudre lyophilisée stérile pour injection à raison de 25 mg dans une fiole ambrée de 26 mL à usage unique et de 100 mg dans une fiole ambrée de 60 mL à usage unique.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

### Généralités

Le chlorhydrate de bendamustine pour injection 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/m<sup>2</sup> 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 du chlorhydrate de bendamustine pour injection.



## **Carcinogénèse et mutagénèse**

On a signalé l'apparition d'états précancéreux et de cancers chez des patients traités par le chlorhydrate de 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 toxicologie **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUES**).

Dans le cadre d'études cliniques, on a observé un risque accru de cancers de la peau autres que mélanomes (carcinome basocellulaire; carcinome cellulaire squameux) chez les patients dont les thérapies contenaient de la bendamustine.

## **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 chlorhydrate de 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 du chlorhydrate de 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, le chlorhydrate de 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 sous chlorhydrate de 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 le chlorhydrate de bendamustine pour injection.

## **Endocrinien/métabolisme**

### Syndrome de lyse tumorale

On a signalé des cas de syndrome de lyse tumorale associé avec le traitement par le chlorhydrate de bendamustine chez des sujets d'essais cliniques et dans des rapports de pharmacovigilance. Le syndrome apparaît généralement pendant le premier cycle du traitement par le chlorhydrate de 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 le chlorhydrate de bendamustine. Toutefois, l'administration concomitante de chlorhydrate de bendamustine et d'allopurinol pourrait augmenter le risque de toxicité cutanée sévère (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau).

## **Hématologique**

### **Myélosuppression**

Une myélosuppression est probable chez les patients traités par le chlorhydrate de 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 thrombocytopénie 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).

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

#### **Hépatotoxicité**

Des atteintes hépatiques graves et mortelles ont été signalées sous chlorhydrate de 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, 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 chlorhydrate de 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 chlorhydrate de bendamustine de l'étude sur la LLC. Un patient du groupe chlorhydrate de 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 du chlorhydrate de bendamustine pour injection à un patient présentant un dysfonctionnement hépatique léger (bilirubine totale > LSN; 1-1,5 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ou AST ou ALT ou ALP > LSN; 1-2,5 fois la LSN). On ne doit pas administrer de chlorhydrate de bendamustine pour injection au patient présentant un dysfonctionnement hépatique modéré ou sévère (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières). Les patients présentant une élévation cliniquement non significative du taux de bilirubine causée par une maladie de Gilbert étaient admissibles aux études cliniques sur le chlorhydrate de bendamustine.

### **Immunitaire**

#### Infections

Le chlorhydrate de bendamustine pour injection 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 le chlorhydrate de bendamustine pour injection 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.

Dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), y compris des cas mortels, ont été signalés chez des patients qui avaient pris de la bendamustine, principalement en association avec le rituximab ou l'obinutuzumab.

On doit envisager une LEMP dans le diagnostic différentiel des patients qui présentent des signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux ou une aggravation de ceux-ci. Si on soupçonne une LEMP, on doit procéder aux évaluations diagnostiques appropriées et suspendre le traitement jusqu'à ce que la LEMP soit exclue.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Les épreuves et examens suivants s'imposent avant le début du traitement par le chlorhydrate de bendamustine pour injection : 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 le chlorhydrate de bendamustine pour injection, 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 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.

Une surveillance périodique de la peau est recommandée, notamment pour les personnes présentant des facteurs de risque connus pour le cancer de la peau.

### **Rénal**

#### **Dysfonctionnement rénal**

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 du chlorhydrate de bendamustine pour injection à un patient dont la clairance de la créatinine (ClCr) est comprise entre 40 et 80 mL/min. On ne doit pas administrer de chlorhydrate de bendamustine pour injection à un patient dont la ClCr est < 40 mL/min (voir 10.3 Pharmacocinétique, Populations et affections particulières).

## **Santé reproductive : potentiel productif des femmes et des 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.

- **Effets sur le développement et la reproduction**

Des études de toxicologie chez la souris et le rat ont montré que la bendamustine était embryotoxique et tératogène (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUES). Le patient, homme ou femme, est en âge de procréer, on doit l'informer de la nécessité de commencer à utiliser une méthode contraceptive efficace 2 semaines avant le début du traitement par le chlorhydrate de bendamustine pour injection 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 au chlorhydrate de bendamustine étaient fréquentes. Ces réactions sont plus précisément la fièvre, les frissons, le prurit et les éruptions cutanées. Dans de rares cas, des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes sévères se sont produites, surtout à partir du deuxième cycle de traitement.

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

#### **Peau**

On a signalé des réactions cutanées graves et mortelles sous chlorhydrate de 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 le chlorhydrate de bendamustine était administré seul ou en association avec d'autres anticancéreux ou de l'allopurinol.

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

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

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Le chlorhydrate de bendamustine pour injection 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 (16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUES). Aucune étude formelle n'a été réalisée chez la femme enceinte

Le chlorhydrate de bendamustine pour injection 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 Femmes qui allaitent**

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

### **7.1.3 Pédiatrie**

**Pédiatrie (< 18 ans) :** Basée sur les données qui ont été soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de bendamustine chez des enfants et des adolescents n'a pas été démontrée; Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indications du chlorhydrate de bendamustine en pédiatrie (< 18 ans).

Le chlorhydrate de bendamustine a fait l'objet d'un essai de phase I/II mené chez des enfants et des adolescents de 1 à 19 ans atteints de leucémie aiguë récidivante ou réfractaire, dont 27 patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et 16 patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM). Le volet de phase II (n = 32) avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la dose recommandée à la lumière du volet de phase I (120 mg/m<sup>2</sup>). 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'examens 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).

Les effets indésirables suivants : une anémie, des douleurs abdominales, une pyrexie, une neutropénie fébrile, une hypokaliémie, une hypomagnésémie, une hypertension, une hypotension de même qu'une hématotoxicité de grade 3 ou 4 touchant les plaquettes, étaient plus fréquents chez les patients pédiatriques que chez les adultes atteints de LNH. Aucune nouvelle réaction indésirable n'a été identifiée (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Des expositions moyennes plus élevées à la bendamustine (1,3 à 2 fois) ont été observées chez des patients pédiatriques après une perfusion intraveineuse de 120 mg/m<sup>2</sup> sur 60 minutes comparativement aux patients adultes après avoir reçu la même dose (voir 10.3 Pharmacocinétique).

#### **7.1.4 Gériatrie**

**Gériatrie (≥ 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 du médicament**

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup>, 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 4 et 6) 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 3 et 5). 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 ( $\geq 30\%$ ) 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 du chlorhydrate de 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 chlorhydrate de 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 chlorhydrate de 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 chlorhydrate de 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 lors des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*



### Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Les données ci-dessous rendent compte de l'exposition au chlorhydrate de 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 du chlorhydrate de bendamustine à raison de 120 mg/m<sup>2</sup> 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 le chlorhydrate de bendamustine, selon les principaux appareils ou systèmes et termes privilégiés**

Appareil ou système Terme privilégié	Nombre (%) de patients*	
	Tous les grades	Grade 3/4
<b>Nombre total de patients ayant eu au moins 1 effet indésirable</b>	100 (100)	77 (77)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>		
Neutropénie	45 (45)	42 (42)
Anémie	37 (37)	10 (10)
Thrombocytopénie	36 (36)	16 (16)
Leucopénie	16 (16)	12 (12)
<b>Troubles cardiaques</b>		
Tachycardie	5 (5)	0
<b>Troubles digestifs</b>		
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

Appareil ou système Terme privilégié	Nombre (%) de patients*	
	Tous les grades	Grade 3/4
Sécheresse buccale	9 (9)	0
Douleurs abdominales hautes	5 (5)	0
<b>Troubles généraux et affections/états liés au point d'administration</b>		
Fatigue	64 (64)	14 (14)
Pyrexie	36 (36)	1 (1)
Frissons	14 (14)	0
Œdème périphérique	14 (14)	0
Asthénie	13 (13)	4 (4)
Douleurs au point de perfusion	7 (7)	0
Douleurs	9 (9)	0
Soif	6 (6)	0
Douleurs à l'emplacement du cathéter	5 (5)	0
<b>Infections et infestations</b>		
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)
<b>Examens</b>		
Perte pondérale	20 (20)	3 (3)
Élévation de la créatininémie	5 (5)	1 (1)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
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)
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs</b>		
Dorsalgies	13 (13)	3 (3)
Arthralgies	6 (6)	0
Douleurs dans les membres	6 (6)	2 (2)
Douleurs osseuses	5 (5)	0
Myalgie	5 (5)	0
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalées	21 (21)	0
Étourdissements	15 (15)	0
Dysgueusie	11 (11)	0
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	15 (15)	0
Anxiété	8 (8)	0
Dépression	5 (5)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		

Appareil ou système Terme privilégié	Nombre (%) de patients*	
	Tous les grades	Grade 3/4
Dyspnée	17 (17)	2 (2)
Toux	16 (16)	1 (1)
Douleurs pharyngolaryngées	10 (10)	1 (1)
Congestion nasale	5 (5)	0
<b>Affections de la peau et des tissus sous- cutanés</b>		
Éruption cutanée	15 (15)	1 (1)
Prurit	7 (7)	0
Sécheresse de la peau	6 (6)	0
Hyperhidrose	5 (5)	0
<b>Troubles vasculaires</b>		
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 au chlorhydrate de bendamustine chez 161 patients. Le chlorhydrate de 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/m<sup>2</sup>, 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  $\geq 5\%$  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 chlorhydrate de 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 chlorhydrate de 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

	Nombre (%) de patients			
	Chlorhydrate de bendamustine (N = 161)		Chlorambucil (N = 151)	
Appareil ou système Terme privilégié	Tous les grades	Grade 3/4	Tous les grades	Grade 3/4
<b>Nombre total de patients ayant eu au moins 1 effet indésirable</b>	<b>143 (89)</b>	<b>88 (55)</b>	<b>123 (81)</b>	<b>49 (32)</b>
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>				
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
<b>Troubles digestifs</b>				
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
<b>Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration</b>				
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
<b>Troubles du système immunitaire</b>				
Hypersensibilité	8 (5)	2 (1)	3 (2)	0
<b>Infections et infestations</b>				
Rhinopharyngite	11 (7)	0	12 (8)	0
Infection	10 (6)	3 (2)	2 (1)	1 (< 1)
Herpès	5 (3)	0	7 (5)	0
<b>Examens</b>				
Perte pondérale	10 (6)	0	5 (3)	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Hyperuricémie	12 (7)	3 (2)	2 (1)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Toux	10 (6)	1 (< 1)	8 (5)	1 (< 1)
<b>Affections de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				
Éruption cutanée	15 (9)	4 (2)	7 (5)	3 (2)
Prurit	8 (5)	0	4 (3)	0

### **8.2.1 Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques-pédiatrie**

Enfants et adolescents atteints de leucémie aiguë

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

### **8.3 Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques**

#### **Lymphomes non hodgkiniens (LNH)**

**Troubles cardiaques** : infarctus du myocarde (3 %), arrêt cardiorespiratoire (2 %), tachycardie sinusale (2 %).

**Troubles généraux et affections/états liés à la voie d'administration** : réaction à la perfusion (2 %).

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

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

**Tumeurs bénignes, malignes et de malignité non précisée** : syndrome myélodysplasique (1 %), lymphome anaplasique à grandes cellules de type T (1 %), carcinome squameux (1 %).

**Troubles rénaux et urinaires** : insuffisance rénale aiguë (1 %).

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : insuffisance respiratoire (2 %).

#### **Leucémie lymphoïde chronique (LLC)**

**Troubles cardiaques** : infarctus du myocarde (< 1 %), arythmie supraventriculaire (< 1 %).

**Troubles hépatobiliaires** : hépatotoxicité (2 %).

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

**Examens** : 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 %).

**Troubles rénaux et urinaires** : dysfonctionnement rénal (1 %), insuffisance rénale aiguë (< 1 %).

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : dyspnée (2 %), insuffisance respiratoire (< 1 %).

**Troubles vasculaires** : hypertension (3 %), crise hypertensive (2 %).

#### 8.4 Résultats hématologiques et biologiques anormaux

##### Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

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

**Tableau 5 : Incidence des anomalies biologiques de nature hématologique chez les patients sous chlorhydrate de bendamustine lors de l'étude sur les LNH<sup>\*a</sup>**

Paramètre hématologique	Pourcentage de patients	
	Tous les grades	Grade 3/4
Baisse des lymphocytes	96	94
Baisse des leucocytes	92	56
Baisse de l'hémoglobine	94	10
Baisse des polynucléaires neutrophiles	83	61
Baisse des plaquettes	88	25

\*a Les effets indésirables ont été classés selon les critères communs de toxicité version 2.0.

##### Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

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

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

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

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

\*a Les effets indésirables ont été classés selon les critères communs de toxicité version 2.0.

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

**Tableau 7 : Incidence des anomalies biologiques de nature chimiques chez les patients sous chlorhydrate de bendamustine lors de l'essai clinique avec randomisation sur la LLC<sup>\*a</sup>**

Paramètres chimiques	Pourcentage de patients de grade 3/4 sous chlorhydrate de bendamustine- % de groupe traité
Élévation des taux d'ALT	3
Élévation des taux d'AST	1
Élévation des taux de bilirubine	3

\*a Les effets indésirables ont été classés selon les critères communs de toxicité version 2.0.

Les patients traités par le chlorhydrate de bendamustine peuvent également présenter des modifications de leur taux de créatinine.

### Enfants et adolescents atteints de leucémie aiguë

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

### 8.5 Effets indésirables post-commercialisation

Les effets indésirables énumérés ci-après ont été observés à la suite de la commercialisation du chlorhydrate de 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.

**Troubles des systèmes sanguin et lymphatique** : Pancytopénie.

**Troubles cardiaques** : Fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, palpitations et dans certains cas, l'insuffisance cardiaque congestive et l'infarctus du myocarde ont été mortels.

**Troubles du système immunitaire** : Anaphylaxie

**Infections et infestations** : Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

**Troubles rénaux et urinaires** : Diabète insipide néphrogénique (NDI)

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : pneumonie à *Pneumocystis jiroveci*, syndrome de détresse respiratoire aiguë.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : réactions au point d'injection ou de perfusion – à savoir phlébite, prurit, irritation, douleur, enflure, 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 chlorhydrate 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 le chlorhydrate de bendamustine et d'autres médicaments. Les métabolites actifs de la bendamustine – gamma-hydroxy bendamustine (M3) et N-desméthyl-bendamustine (M4) – sont formés par l'entremise de l'enzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Les inhibiteurs de la CYP1A2 (p. ex., fluvoxamine, ciprofloxacine) et les inducteurs de cette enzyme (p. ex., oméprazole, tabac) peuvent donc modifier les taux circulants de bendamustine et de ses métabolites actifs. On ignore toutefois si cette éventuelle modification peut avoir des répercussions importantes sur l'activité du chlorhydrate de 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-aliments**

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

#### **9.6 Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies

#### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

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

### **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **10.1 Mode d'action**

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

#### **10.2 Pharmacodynamie**

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

La 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 µM) et NCI-H146 (CI50 = 6 µM). On a également obtenu des CI50 de 20 µM ou moins sur les lignées cellulaires du cancer du sein (lignées T47D et MDA-MB-453), de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B (lignée CCRF-SB), de la leucémie aiguë myéloïde (lignée KG-1) et des LNH (lignée Namalwa).

Lors de l'essai sur les LNH, l'exposition à la bendamustine (ASC0- $\square$  et Cmax) 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<sub>max</sub> de bendamustine, mais pas avec l'ASC<sub>0-∞</sub>

### 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/m<sup>2</sup> en 30 minutes. Trois lectures de l'ECG ont eu lieu : avant la perfusion de bendamustine à raison de 90 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> de chlorhydrate de bendamustine pendant le cycle 1**

Paramètre	Moyenne (n = 11)	Écart-type
C <sub>max</sub> (ng/mL)	5604	2427
t <sub>max</sub> (h)	0,99	s.o.
ASC <sub>0-7</sub> (ng•h/mL)	6633	3604
ASC <sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)	7162	3785
t <sub>½</sub> 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<sub>max</sub> a généralement été atteinte en fin de perfusion. On n'a pas déterminé si la C<sub>max</sub> 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 [C14] 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 hématoencéphalique.

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 [14C] bendamustine se révèle plus durable et demeure dans le plasma. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (V<sub>éé</sub>) 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, Excrétion).

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.

### **Excrétion**

Après la perfusion i.v. de [14C] chlorhydrate de bendamustine chez des patients cancéreux, on a récupéré, en moyenne, environ 76 % de la radioactivité totale avant le 8e 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/m<sup>2</sup> administrée par perfusion i.v. en 1 heure, la demi-vie apparente d'élimination terminale (t<sub>1/2</sub>) de la molécule mère est en moyenne d'environ 40 minutes. Quant à la t<sub>1/2</sub> 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**

- **Pédiatrie** : Une indication pédiatrique n'a pas été autorisée par Santé Canada. Le profil pharmacocinétique de la bendamustine a été évalué chez 42 enfants et adolescents (1 à 19 ans) atteints de leucémie dans un seul essai de phase I/II où la bendamustine a été perfusée par voie intraveineuse en 60 minutes à raison de 90 et 120 mg/m<sup>2</sup>. La moyenne géométrique de la clairance de la bendamustine, ajustée en fonction de la surface corporelle, a été évaluée à 14,2 L/h/m<sup>2</sup>. 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 et les adolescents ayant reçu la dose de 120 mg/m<sup>2</sup> a été comparée à celle d'adultes atteints de cancer ayant reçu la même dose. Cette comparaison a révélé que la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>0-t</sub> moyennes étaient, respectivement, environ 1,3 fois et 2 fois plus élevées que chez les adultes. La C<sub>max</sub> se situait entre 997 ng/mL et 16 378 ng/mL chez les enfants et les adolescents, et entre 1 972 ng/mL et 10 593 ng/mL chez les adultes. L'ASC<sub>0-t</sub> se situait entre 1 999 ng•h/mL et 33 307 ng•h/mL chez les enfants et les adolescents, et entre 1 599 ng•h/mL et 13 496 ng•h/mL chez les adultes.

**Gériatrie** : On a étudié l'exposition à la bendamustine (ASC et C<sub>max</sub>) 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<sub>max</sub>) entre les sujets de moins de 65 ans et ceux de 65 ans ou plus (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie).

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

**Race** : 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/m<sup>2</sup>, un dysfonctionnement hépatique léger (bilirubine totale ≤ 1-1,5 fois la LSN ou AST ou ALT ou PAL ≥ 1-2,5 fois la LSN, N= 26) n'a pas modifié notablement le comportement pharmacocinétique du médicament. On n'a pas étudié l'emploi de la bendamustine en présence d'un dysfonctionnement hépatique modéré ou sévère.

Ces données n'étant pas exhaustives, l'utilisation de la bendamustine en dysfonctionnement hépatique léger commande la prudence. On ne doit pas administrer

la bendamustine à un patient présentant un dysfonctionnement hépatique modéré (ou sévère) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Dysfonctionnement hépatique).

**Insuffisance rénale :** Lors d'une analyse menée dans une population de patients traités par une dose de bendamustine de 120 mg/m<sup>2</sup>, 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, Rénal**).

## **11 ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Le chlorhydrate de bendamustine pour injection peut être conservé à 15-30 °C. 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)

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

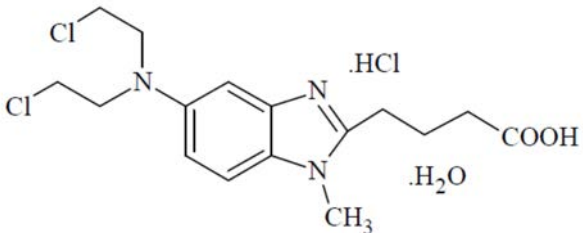
Le chlorhydrate de bendamustine pour injection étant un anticancéreux toxique; les solutions qui en contiennent doivent être préparées et manipulées avec soin. On recommande le port de gants et de lunettes de protection afin d'éviter toute exposition au liquide renversé par accident, par exemple lors du bris d'une fiole. Si une solution contenant du chlorhydrate de bendamustine pour injection entre en contact avec la peau, nettoyer immédiatement cette dernière soigneusement, avec de l'eau et du savon. Si le chlorhydrate de bendamustine pour injection 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 <i>H</i> -benzimidazole-2-butanoïque
Formule moléculaire et poids moléculaire :	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> · HCl H <sub>2</sub> O, 412,74 g/mol
Formule développée :	
Propriétés physicochimiques :	Le chlorhydrate de bendamustine est une poudre blanche à blanc cassé, aisément soluble dans l'éthanol. Modérément soluble dans l'eau. La solubilité aqueuse dépend du pH. La solubilité aqueuse à 25 °C, pH 1,9 est de 7,8 mg/ml, à pH 3,2 est de 0,32 mg/ml, à pH 4,1 est de 2,3 mg/ml, à pH 5,9 est de 16,87 mg/ml. Aisément soluble dans le diméthylformamide, modérément soluble dans l'eau. Insoluble dans l'acétone et dans le tétrahydrofurane.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Essais cliniques par indication

##### Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

#### Tableau 9 : Aspects démographiques et méthodologie des essais cliniques

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujet (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
---------------	-----------------	---	--------------------	----------------------	------

SDX-105-03	Essai de phase III multicentrique, ouvert, sans randomisation pour comparer l'efficacité et l'innocuité de la bendamustine	Bendamustine : 100 mg/m <sup>2</sup> /jour par voie i.v. les jours 1 et 2 d'un cycle de traitement toutes les 3 semaines, maximum de 8 cycles	N = 102	59,3 (31,0-84,0 ans)	Hommes : 65 % Femmes : 35 %
------------	--	---	---------	-------------------------	--------------------------------

On a évalué l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de 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 bendamustine par voie i.v. à raison de 120 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 2 d'un cycle de 21 jours, pendant un maximum de 8 cycles.

### Aspects démographiques et méthodologie des essais cliniques

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 du chlorhydrate de 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 %). Quatre-vingt-dix-neuf pour cent des sujets avaient déjà été soumis à une chimiothérapie, 91 % des sujets avaient déjà reçu un agent alkylant et 97 % des sujets avaient rechuté dans les 6 mois qui avaient suivi l'administration soit de la première dose (monothérapie), soit de la dernière dose (traitement d'entretien ou d'association), de rituximab.

Comme le montre le Tableau 10, les résultats évalués par le CIE pour les 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 NHL <sup>\*a</sup>

Chlorhydrate de bendamustine	Essai SDX-105-03 CIE (N=100)
<b>Taux de réponse (%)</b>	
Taux de réponse globale (RC + RCnc + RP)	75
(IC à 95 %)	(65,3, 83,1)
<b>Valeur de p<sup>a,b</sup></b>	< 0,0001
Réponse complète (RC)	14
Réponse complète non confirmée (RC)	3
Réponse partielle (RP)	58
<b>Durée de réponse (DR)</b>	
Médiane, en semaines (IC à 95 %)	40,1 (31,0, 46,9)

IC = intervalle de confiance

<sup>a</sup> 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  $\geq 20$  mm.

<sup>b</sup> Selon l'hypothèse nulle d'un taux de RG < 40 %.

Le Tableau 7 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 <sup>a</sup> (semaines) (CIE)
<b>TYPE DE TRAITEMENT DÉJÀ REÇU</b>	100 (100)	75 % (IC : 65,34; 83,12) ( $p < 0,0001$ )	40,1 (IC : 31,0; 45,3)
<b>PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE ANTÉRIEURS</b>	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 <sup>b</sup> 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)
<b>NOMBRE DE CHIMIOTHÉRAPIES ANTÉRIEURES</b>			
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)

<sup>a</sup> 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.

\*<sup>b</sup> 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 O2CLLIII dans la LLC**

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujet (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
O2CLLIII	Essai de phase III multicentrique, ouvert, avec randomisation et groupes parallèles pour comparer la bendamustine et le chlorambucil sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité	Bendamustine : 100 mg/m <sup>2</sup> /jour par voie i.v. les jours 1 et 2,  ou  Chlorambucil : 0,8 mg/kg par voie orale les jours 1 et 15  Cycle de traitement toutes les 4 semaines, maximum de 6 cycles	N = 319	63,3  (35,0-78,0 ans)	Hommes : 62 %  Femmes : 38 %

On a évalué l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de bendamustine dans le traitement de la LLC en le comparant au chlorambucil dans un essai multicentrique ouvert avec randomisation (essai O2CLLIII). 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 prolymphocytaire.

Les patients ont été randomisés de façon à recevoir, selon un rapport 1:1, un traitement par le chlorhydrate de 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/m<sup>2</sup> 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 10<sup>9</sup>/L vs 63,2 x 10<sup>9</sup>/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 9).

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 9). 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 9 : Résultats<sup>a</sup> de l'essai 02CLLIII dans la LLC**

	<b>Chlorhydrate de bendamustine (N=162)</b>	<b>Chlorambucil (N=157)</b>	<b>Valeur de p</b>
<b>Taux de réponse n (%)</b>			
Taux de réponse globale	110 (68)	51 (33)	<0,0001
(IC à 95 %)	(60,7, 75,1)	(25,2, 39,8)	
Réponse complète (RC)*	14 (9)	1 (<1)	
Réponse partielle nodulaire (RPn)**	6 (4)	0	
Réponse partielle (RP) <sup>†</sup>	90 (56)	50 (32)	
<b>Survie sans progression<sup>††</sup></b>			
<b>Médiane, mois (IC à 95 %)</b>	20,7 (17,5, 26,7)	8,6 (5,7, 8,7)	
<b>Taux de risque (HR) (IC à 95 %)</b>	0,26 (0,17, 0,38)		<0,0001

IC = intervalle de confiance

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

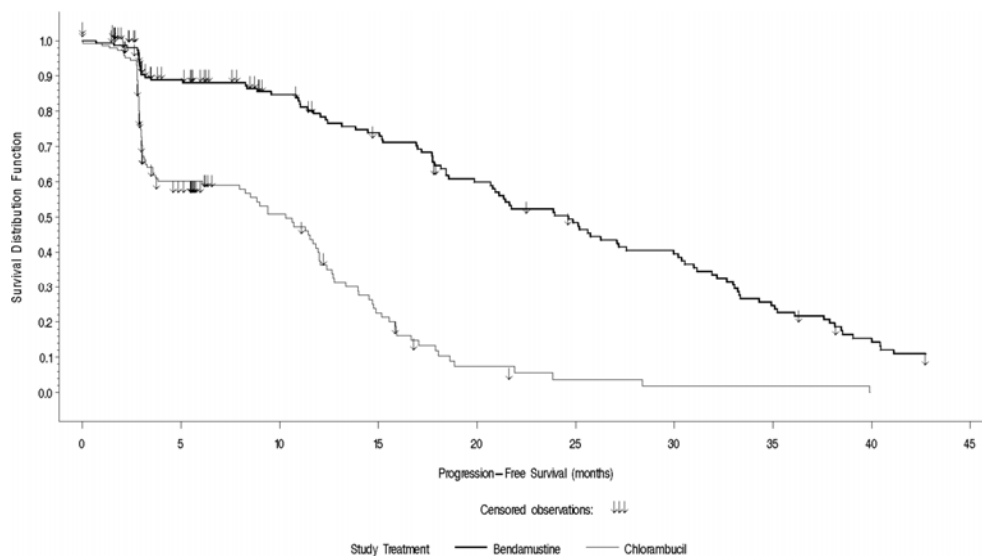
\* Définition de la RC : nombre de lymphocytes périphériques  $\leq 4,0 \times 10^9/L$ , polynucléaires neutrophiles  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ , plaquettes  $> 100 \times 10^9/L$ , hémoglobine  $> 110 \text{ g/L}$ , sans transfusion, absence d'hépatosplénomégalie palpable, ganglions lymphatiques  $\leq 1,5 \text{ cm}$ , 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.

<sup>†</sup> 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.

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

Survie sans progression estimée selon la méthode de Kaplan-Meier, chlorhydrate de bendamustine vs chlorambucil (Figure 1)



**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 péri-veineuse 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 péri-veineuse. L'effet en question était une augmentation de l'incidence et de l'intensité des altérations périvasculaires évocatrices d'une irritation locale, également observée dans les tissus sous-cutanés avoisinants. Par ailleurs, après l'injection intra-artérielle, on a pu constater l'effet du traitement sur la paroi artérielle chez les lapins traités à raison de 0,2 ou 0,6 mg/mL. Si l'on en juge par les lésions de la paroi artérielle et du tissu périvasculaire, le chlorhydrate de bendamustine a nui à la réparation de la paroi artérielle au site d'injection. D'après les résultats de cette étude sur la tolérabilité locale, le chlorhydrate de bendamustine à une concentration de 0,2, 0,6 et 1,0 mg/mL a été irritant pour les vaisseaux et les tissus avoisinants.

#### Toxicité d'une dose unique

Chez la souris et le rat, des doses élevées de chlorhydrate de bendamustine ont entraîné une sédation, des tremblements, une ataxie, des convulsions, une diminution du poids corporel et une détresse respiratoire peu de temps (1-2 heures) après leur administration. On pouvait également observer à l'œil nu une atrophie du thymus, de la rate et des testicules. La dose maximale tolérée (DMT) administrée par voie i.v. était de 150 mg/m<sup>2</sup> chez la souris et de 180 mg/m<sup>2</sup> chez le rat. Une dose de 240 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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 toxicocinétiques ont indiqué que l'exposition n'était pas proportionnelle à la dose et que les expositions étaient semblables (dose de 90 mg/m<sup>2</sup>) ou inférieures (30 et 60 mg/m<sup>2</sup>) aux expositions rapportées chez des patients atteints d'un LNH recevant la dose recommandée de 120 mg/m<sup>2</sup>. La dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a pas été déterminée, mais elle est < 30 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>er</sup> cycle et proportionnelle à la dose lors du 3<sup>e</sup> 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/m<sup>2</sup>/dose.

### **Potentiel cancérigène**

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, l'incidence des adénomes pulmonaires était comparable dans ce groupe sous forte dose et chez les témoins. Par ailleurs, on a observé un réticulosarcome, un sarcome sous-cutané, un carcinome mammaire et des adénomes pulmonaires à une fréquence plus élevée chez les souris traitées par voie orale à raison de 62,5 mg/kg que chez les témoins.

### **Génotoxicité**

On a évalué le potentiel génotoxique de la bendamustine au moyen des tests habituels : test *in vitro* de mutation inverse bactérienne, test *in vitro* d'aberration chromosomique dans des lymphocytes humains provenant du sang périphérique et test *in vivo* du micronoyau sur moelle osseuse de rat. Les résultats décrits ci-après montrent que le chlorhydrate de bendamustine est à la fois mutagène et clastogène.

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

Lors du test *in vitro* d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains, le chlorhydrate de bendamustine a entraîné une augmentation statistiquement significative de la proportion de

cellules porteuses d'aberrations chromosomiques, tant en présence qu'en l'absence d'activation métabolique.

Lors du test *in vivo* du micronoyau sur érythrocytes de mammifères, on a montré que le chlorhydrate de bendamustine augmentait significativement l'incidence des érythrocytes polychromatiques contenant des micronoyaux, tant après 24 qu'après 48 heures; 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/m<sup>2</sup>, respectivement. Les concentrations plasmatiques maximales (C<sub>max</sub>) ont varié de 9 942 à 44 378 ng/mL chez les mâles et de 11 212 à 58 707 ng/mL chez les femelles.

#### Effets sur le développement et la reproduction

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 DE SOUTIEN**

Monographie de produit PrTREANDA® (poudre stérile lyophilisée pour injection; 25 mg/ fiole et 100 mg/ fiole), No de contrôle de la présentation : 251868 ; Teva Canada Limitée. Date de révision : le 31 août 2021.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

#### **Pr Chlorhydrate de bendamustine pour injection**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre le **chlorhydrate de bendamustine pour injection** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur le **chlorhydrate de bendamustine pour injection** sont disponibles.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

Le chlorhydrate de bendamustine pour injection ne doit pas être utilisé chez le patient qui souffre d'une infection grave. Voici quelques effets graves possibles du chlorhydrate de bendamustine pour injection :

- infections graves qui peuvent entraîner la mort.
- d'autres types de cancer
- diminution de la production de cellules sanguines (myélosuppression); Vous pourriez vous sentir fatigué ou saigner plus facilement. Vous pourriez aussi être plus à risque de contracter une infection.
- problèmes cardiaques graves qui peuvent entraîner la mort.
- réactions cutanées graves qui peuvent entraîner la mort.

#### **Pourquoi utilise-t-on le chlorhydrate de bendamustine pour injection?**

Le chlorhydrate de bendamustine pour injection est un médicament utilisé dans le traitement des adultes avec :

- un lymphome non hodgkinien à cellules B indolent en rechute, dont leur maladie
  - est aggravée après un traitement à base de rituximab
  - qui n'a pas répondu à un traitement à base de rituximab
- une leucémie lymphoïde chronique (LLC) (cancer des globules blancs) n'ayant jamais été traitée auparavant.

#### **Comment le chlorhydrate de bendamustine pour injection agit-il?**

Il a été démontré que le chlorhydrate de bendamustine pour injection tue les cellules. On ne sait toutefois pas exactement comment le chlorhydrate de bendamustine pour injection les détruit.

#### **Quels sont les ingrédients du chlorhydrate de bendamustine pour injection?**

Ingrédient médicinal : Chlorhydrate de bendamustine.



Ingrédients non médicinaux : Mannitol

**Le chlorhydrate de bendamustine pour injection se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

Poudre : 25 mg par fiole et 100 mg par fiole.

**N'utilisez pas le chlorhydrate de bendamustine pour injection dans les cas suivants :**

- êtes allergique au chlorhydrate de bendamustine ou à n'importe lequel des ingrédients de chlorhydrate de bendamustine pour injection énumérés sous « Ingrédients non-médicinaux », y compris le mannitol.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre le chlorhydrate de bendamustine pour injection, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si:**

- vous souffrez de problèmes cardiaques ou d'hypertension
- vous souffrez d'une infection, y compris le VIH ou virus de l'hépatite B (VHB)
- vous avez des problèmes aux reins ou au foie
- vous êtes âgé de moins de 18 ans. L'efficacité du chlorhydrate de bendamustine pour injection n'a pas été établie chez les patients de moins de 18 ans.

**Autres mises en garde :**

Le chlorhydrate de bendamustine pour injection peut aussi causer :

- **Une extravasation** : quand le médicament sort des veines et se répand dans les tissus environnants. Votre professionnel de la santé effectuera un suivi de votre condition après la perfusion par le chlorhydrate de bendamustine pour injection
- **Un syndrome de lyse tumorale** : causée par la mort soudaine et rapide des cellules cancéreuses. On vous recommandera de boire plus de liquide pendant le traitement et vous pourriez avoir à passer des tests sanguins.
- **Vous avez des problèmes au foie** qui peuvent comprendre la réactivation d'une infection antérieure par l'hépatite B (VHB)
- **Des réactions à la perfusion et une anaphylaxie**, dont les symptômes sont notamment l'enflure du visage, des lèvres ou de la langue, des difficultés respiratoires, une éruption cutanée ou un évanouissement. Si cela devait arriver, Il est possible que vous deviez prendre des médicaments avant le prochain traitement par le chlorhydrate de bendamustine pour injection. Si la réaction est sévère, le traitement peut être suspendue.
- Autres cancers, y compris le **cancer de la peau autre que le mélanome**
- Des changements dans le rythme cardiaque : une **prolongation de l'intervalle QT**
- **Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)**. Une infection du cerveau.

Pour en savoir plus au sujet de effets secondaires graves ; Voir effets secondaires graves et fréquence et procédure à suivre

#### **Grossesse et allaitement : Renseignements pour les femmes :**

- Si vous êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse, vous devez discuter de risques spécifiques avec votre professionnel de la santé.
- Il n'est pas recommandé de prendre du chlorhydrate de bendamustine pour injection pendant la grossesse. Ce médicament pourrait nuire à votre enfant à naître.
- Évitez de tomber enceinte pendant la prise du chlorhydrate de bendamustine pour injection. Vous devriez utiliser un moyen de contraception efficace avant et pendant votre traitement. Commencez à utiliser ce moyen de contraception 2 semaines avant de recevoir le chlorhydrate de bendamustine pour injection. Poursuivez l'utilisation de la conception pendant au moins 4 semaines après avoir reçu votre dernière dose.
- Si vous tombez enceinte ou si vous pensez être enceinte pendant votre traitement, avisez votre professionnel de la santé sans tarder.
- On ne sait pas si le chlorhydrate de bendamustine pour injection passe dans le lait maternel. Si vous allaitez ou si vous planifiez allaiter, vous et votre professionnel de la santé devrez discuter à savoir si vous devriez utiliser le chlorhydrate de bendamustine pour injection ou si vous allaitez. Vous ne devriez pas faire les deux.

#### **Fertilité et grossesse : Renseignements pour les hommes :**

- Le chlorhydrate de bendamustine pour injection peut affecter votre capacité à engendrer un enfant.
- Évitez d'engendrer un enfant pendant que vous prenez du chlorhydrate de bendamustine pour injection. Vous devriez utiliser un moyen de contraception efficace avant et pendant votre traitement. Commencez à utiliser ce moyen de contraception 2 semaines avant votre premier traitement et continuer de le faire pendant au moins 4 semaines après votre dernière dose.
- Si votre partenaire sexuel tombe enceinte, ou croit être enceinte, pendant votre traitement, communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé.

#### **Tests et examens :**

- Vous devrez subir des analyses de sang avant et pendant votre traitement. Les résultats de ces analyses de sang aideront votre professionnel de la santé à déceler si vous présentez des effets secondaires. Ceux-ci lui montreront également comment le chlorhydrate de bendamustine pour injection affecte votre sang, votre foie, vos reins et votre cœur.
- Si vous avez des antécédents de troubles cardiaques, vous devrez possiblement également passer des électrocardiogrammes pendant votre traitement.
- Votre professionnel de la santé vérifiera aussi votre peau pendant votre traitement.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments**

alternatifs .

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec le chlorhydrate de bendamustine pour injection :**

On ne sait pas si le chlorhydrate de bendamustine pour injection interagit avec d'autres médicaments, car aucun essai n'a été mené à cet effet; par contre, les suivants pourraient interagir avec le chlorhydrate de bendamustine pour injection :

- Un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes appelé ciprofloxacine;
- Un médicament utilisé pour traiter la dépression appelé fluvoxamine;
- Un médicament utilisé pour traiter les « brûlements » d'estomac appelé oméprazole; et
- Le tabagisme.

**Comment le chlorhydrate de bendamustine pour injection s'administre-t-il?**

Le chlorhydrate de bendamustine pour injection vous sera administré par un professionnel de la santé. La poudre de chlorhydrate de bendamustine pour injection est d'abord mélangée pour en faire une solution. Cette solution vous est ensuite administrée dans une veine de votre bras. On appelle cette forme d'administration une perfusion intraveineuse (IV).

**Posologie habituelle :** La dose que vous recevrez dépendra de la maladie dont vous souffrez et sera mesurée selon votre taille et votre poids.

**Lymphome non hodgkinien indolent récidivant :** 120 mg/m<sup>2</sup> administrés par perfusion IV sur 60 minutes. Le chlorhydrate de bendamustine pour injection est administré les jours 1 et 2 de chaque cycle de 21 jours. Pour cette condition, vous recevrez du chlorhydrate de bendamustine pour injection pendant jusqu'à 8 cycles.

**Leucémie lymphoïde chronique (LLC) :** 100 mg/m<sup>2</sup> administrés par perfusion IV sur 30 minutes. Le chlorhydrate de bendamustine pour injection est administré les jours 1 et 2 de chaque cycle de 28 jours. Pour cette condition, vous recevrez du chlorhydrate de bendamustine pour injection pendant jusqu'à 6 cycles.

Votre professionnel de la santé pourrait réduire votre dose de chlorhydrate de bendamustine pour injection et interrompre votre traitement pendant une brève période si vous présentez des effets secondaires. Si vous souffrez d'une LLC, votre professionnel de la santé pourrait également décider d'augmenter votre dose de chlorhydrate de bendamustine pour injection.

**Surdosage :**

Si vous, ou une personne que vous soignez, croyez avoir pris trop de chlorhydrate de bendamustine pour injection, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

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

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au chlorhydrate de bendamustine pour injection?**

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

- fatigue
- constipation

Le chlorhydrate de bendamustine pour injection peut fausser certains résultats d'analyses de sang. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer de telles analyses et en interprétera les résultats.

<b>Effets secondaires graves e mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>			
<b>Déshydratation</b> (lorsque le corps ne contient pas suffisamment de fluides) : avoir soif, sécheresse de la bouche, mal de tête, urine jaune foncé		✓	
<b>Hypertension</b> (tension artérielle élevée) : graves maux de tête, fatigue ou confusion		✓	
<b>Hyperuricémie</b> (taux élevé d'acide urique dans le sang) : Graves douleurs articulaires ou rougeur et enflure des articulations		✓	
<b>Hypokaliémie</b> (taux élevés de potassium dans le sang) : spasmes musculaires, crampes ou faiblesse musculaire, ou muscles qui refusent de bouger		✓	
<b>Infections</b> : fièvre, frissons, nausée, vomissements, diarrhée, sensation de malaise général		✓	
<b>Nausée et vomissements</b>	✓		
<b>Nouvelle fièvre ou température dépassant 38 °C</b>		✓	
<b>Graves éruptions cutanées ou démangeaisons ou aggravation de celles-ci</b>		✓	✓
<b>Myélosuppression</b> (faible numération globulaire) : Essoufflement, fatigue importante, saignements, fièvre ou autres signes d'infection		✓	

Effets secondaires graves e mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Fibrose pulmonaire</b> (cicatrisation pulmonaire) : difficulté à respirer, toux, fatigue		√	
<b>Pneumonie</b> (infection des poumons): toux, essoufflement		√	
<b>Insuffisance rénale</b> (graves problèmes rénaux) : confusion; démangeaisons ou éruptions cutanées; enflure du visage et des mains; enflure des pieds ou des chevilles; uriner moins ou pas du tout; gain de poids		√	
<b>Cancer</b> (développement de cellules anormales qui se divisent de manière incontrôlable). Les symptômes peuvent comprendre, entre autres : perte de poids, fatigue, sueurs nocturnes, perte d'appétit, tousser du sang ou toux persistante, fièvre, infections graves ou fréquentes, douleur osseuse		√	
<b>PEU COURANTS</b>			
<b>Réaction allergique, y compris graves réactions (anaphylaxie) et réactions à la perfusion :</b> Réactions cutanées comme éruption cutanée ou démangeaisons, ou difficulté à respirer pendant ou peu de temps après la perfusion		√	√
<b>Prolongation de l'intervalle QTc</b> (un trouble du rythme cardiaque) : battements cardiaques irréguliers, évanouissement, perte de connaissance, crises convulsives		√	
<b>Syndrome de lyse tumorale</b> (la mort soudaine et rapide de cellules cancéreuses) : Miction peu fréquente, grave faiblesse musculaire, troubles du rythme cardiaque et crises convulsives		√	√
<b>Diarrhée</b>	√		
<b>RARE</b>			
<b>Extravasation</b> (médicament qui fuit à l'extérieur de la veine après l'administration) : rougeur, enflure, douleur, infection au point de perfusion		√	

Effets secondaires graves e mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Graves réactions cutanées (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et réaction médicamenteuse avec éosinophilie) :</b> Grave démangeaisons ou aggravation de celle-ci, rougeur intense, formation d'urticaire, d'ampoules ou d'ulcères avec soit fièvre, douleur articulaire ou une sensation de malaise généralisé. Peut entraîner la mort.		✓	✓
<b>Insuffisance cardiaque :</b> Douleur thoracique, étourdissement, fatigue, respiration rapide, essoufflement, enflure des pieds ou des jambes.		✓	✓
<b>Infarctus du myocarde (crise cardiaque) :</b> Pression ou douleur oppressante entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche or le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissement, fatigue, sensation de tête légère, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété.		✓	✓
<b>Lésion hépatique :</b> Douleur du côté droit de l'abdomen, fièvre, fatigue, faiblesse, perte d'appétit, ictère, jaunissement des yeux, urine foncée.		✓	✓
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Leucoencéphalopathie multifocale progressive</b> (une rare infection du cerveau) : perte de mémoire, difficulté à réfléchir, difficulté à marcher ou perte de vue.		✓	✓
<b>Cancer de la peau autre que le mélanome :</b> bosses ou plaques décolorées sur la peau		✓	
<b>Diabète insipide néphrogénique (trouble de l'équilibre hydrique) :</b> soif extrême, miction fréquente d'urine pâle, miction pendant la nuit			

#### Déclaration des effets secondaires

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

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets 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 : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**Entreposage :**

Le chlorhydrate de bendamustine pour injection peut être conservé à 15-30 °C. Laisser le produit dans l'emballage d'origine jusqu'au moment de son utilisation pour le protéger de la lumière. Votre professionnel de la santé gardera le chlorhydrate de bendamustine pour injection hors de la portée et de la vue des enfants

**Pour en savoir davantage au sujet du chlorhydrate de bendamustine pour injection :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); sur le site du fabricant <http://www.eugia.ca> , ou en téléphonant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été préparé par : Eugia Pharma Inc.

Dernière révision : Le 4 octobre 2023