

## RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

**BENDAMUSTINE**

Nom commercial :

**LEVACT® et  
 génériques/hybrides**

OMEDIT IDF 2022

Version : 14

Création : Janvier 2011  
 Révision : Mars 2022

**Classe pharmaco thérapeutique : agent alkylant antitumoral,  
 Code ATC : L01AA09**

Information [ANSM du 14/04/17](#)

-  En cas d'utilisation dans des **indications** ou des **associations non approuvées** :
- Une **augmentation de la mortalité** a été observée notamment due à des infections opportunistes mais également à des événements cardiaques, neurologiques et respiratoires.
  - Des **infections graves et fatales** ont été observées : infections bactériennes (septicémie, pneumonie), infections opportunistes (ex : pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*), infection à virus varicelle-zona et à cytomégalovirus.
  - Risque de **réactivation de l'hépatite B**.
  - Risque de **lymphopénie prolongée** et d'une **diminution du taux de lymphocytes T CD4+** qui peuvent persister pendant au moins 7 à 9 mois après la fin du traitement, notamment si association au rituximab.

**La spécialité princeps Levact® n'est plus commercialisée.**



**Pour plus d'informations concernant les génériques et hybrides de ce médicament, se référer au document veille JP.**

## MODALITES DE PRESCRIPTION

### LISTE I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

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

Le traitement ne doit pas être débuté si le taux de leucocytes et/ou de plaquettes chute à des valeurs respectivement < **3000/µl** ou < **75 000/µl**.

L'administration se fait par **perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes** selon les posologies suivantes :

INDICATION	POSOLOGIE
Leucémie lymphoïde chronique en monothérapie	<b>100 mg/m<sup>2</sup></b> de surface corporelle de chlorhydrate de bendamustine à <b>J1 et J2</b> , toutes les <b>4 semaines</b> jusqu'à 6 fois
Lymphome non hodgkinien indolent en monothérapie chez les patients réfractaires au rituximab	<b>120 mg/m<sup>2</sup></b> de surface corporelle de chlorhydrate de bendamustine à <b>J1 et J2</b> , toutes les <b>3 semaines</b> au moins 6 fois
Myélome multiple	<b>120-150 mg/m<sup>2</sup></b> de surface corporelle de chlorhydrate de bendamustine à <b>J1 et J2</b> , prednisone 60 mg/m <sup>2</sup> IV ou <i>per os</i> de J1 à J4, toutes les <b>4 semaines</b> au moins 3 fois

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :

**BENDAMUSTINE**

Nom commercial :

**LEVACT<sup>®</sup> et  
 génériques/hybrides**

OMEDIT IDF 2022

Version : 14

Création : Janvier 2011  
 Révision : Mars 2022

**AMM miroir (voir EPAR Imbruvica<sup>®</sup> et Gazyvaro<sup>®</sup>)**

INDICATION	POSOLOGIE
Leucémie lymphoïde chronique de l'adulte $\geq$ L2, association <b>ibrutinib</b> , <b>bendamustine</b> et <b>rituximab</b> (AMM Imbruvica <sup>®</sup> - non agréée aux collectivités <sup>1</sup> )	<b>Bendamustine : 70 mg/m<sup>2</sup> à J2 et J3 du cycle 1 puis J1 et J2 des cycles 2 à 6</b> toutes les 4 semaines <b>Rituximab : 375 mg/m<sup>2</sup> au J1 du cycle 1 puis 500mg/m<sup>2</sup> au J1 des cycles 2 à 6</b> toutes les 4 semaines. <b>Ibrutinib : 420 mg par jour</b> jusqu'à progression de la maladie <sup>2</sup> .
<b>Lymphome folliculaire, association obinutuzumab bendamustine en induction suivi d'un traitement d'entretien par obinutuzumab</b> chez les patients <b>non répondeurs ou en progression</b> pendant ou dans les 6 mois après un traitement incluant rituximab. (AMM Gazyvaro <sup>®</sup> )	<b>Induction: cycles de 28 jours</b> <b>1<sup>er</sup> cycle</b> <b>Bendamustine<sup>3</sup> : 90mg/m<sup>2</sup> à J1 et J2.</b> <b>Obinutuzumab : 1000 mg à J1, J8, J15</b>  <b>2<sup>ème</sup> au 6<sup>ème</sup> cycle</b> <b>Bendamustine : 90mg/m<sup>2</sup> à J1 et J2.</b> <b>Obinutuzumab : 1000 mg à J1</b>  <b>Entretien (Gazyvaro<sup>®</sup> en monothérapie si réponse ou stabilisation après traitement d'induction) :</b> <b>Obinutuzumab : 1000 mg tous les deux mois</b> jusqu'à progression de la maladie ou pendant une durée maximale de deux ans.

Le traitement doit être **interrompu** ou **reporté** lorsque le taux de leucocytes et/ou de plaquettes devient respectivement  $< 3000/\mu\text{l}$  ou  $< 75\ 000/\mu\text{l}$ .

Le traitement peut être poursuivi lorsque le taux de leucocytes et de plaquettes a atteint des valeurs respectivement  $> 4000/\mu\text{l}$  et  $> 100\ 000/\mu\text{l}$ .

Le **nadir** leucocytaire et plaquettaire est atteint entre le **14<sup>e</sup> et le 20<sup>e</sup> jour** avec une régénération survenant après 3 à 5 semaines.

Une surveillance stricte de la numération formule sanguine est recommandée entre les cycles de traitement.

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

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

<sup>1</sup> Pas de demande d'inscription par le laboratoire.

<sup>2</sup> Données de l'étude CLL3001

<sup>3</sup> Données étude GAO4753/GADOLIN

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :

**BENDAMUSTINE**

Nom commercial :

**LEVACT® et  
 génériques/hybrides**

OMEDIT IDF 2022

Version : 14

Création : Janvier 2011  
 Révision : Mars 2022

**Populations particulières**

	<b>Population</b>	<b>Posologie</b>
<b>Insuffisance rénale</b>	clair créatinine > 10ml/mn	Pas d'ajustement nécessaire
	clair créatinine < 10ml/mn	Absence de données
<b>Insuffisance hépatique (IH)</b>	IH légère (bilirubinémie < 1,2 mg/dl)	Pas d'ajustement nécessaire
	IH modérée (bilirubinémie 1,2-3,0 mg/dl)	Réduction de 30% de la dose
	IH sévère (bilirubinémie > 3,0 mg/dl)	Contre-indication (absence de données)
<b>Enfants</b>	Absence de données chez l'enfant et l'adolescent	
<b>Patients âgés</b>	Pas d'ajustement nécessaire	

**CONTRE-INDICATION**

- Insuffisance hépatique sévère (bilirubine sérique > 3,0 mg/dl),
- Ictère,
- Myélosuppression sévère et anomalie importante de la NFS (le taux de leucocytes et/ou de plaquettes respectivement < 3 000/ $\mu$ l ou < 75 000/ $\mu$ l),
- Intervention chirurgicale lourde moins de 30 jours avant le début du traitement,
- Infections, notamment en cas de leucopénie,
- Vaccination par vaccins vivants atténués (thésaurus ANSM) dont vaccin contre la fièvre jaune (RCP),
- Hypersensibilité au chlorhydrate de bendamustine ou à l'un de ses excipients,
- Allaitement.

**MISES EN GARDE ET PRECAUTION D'EMPLOI**

<b>Précaution d'emploi</b>	<b>Conduite à tenir</b>	<b>Remarque particulière</b>
<b>Myélosuppression</b>	Si myélosuppression liée au traitement : <b>surveillance leucocytes, plaquettes, hémoglobine et PNN au moins une fois par semaine.</b> Avant l'initiation du cycle suivant, les valeurs recommandées de <b>leucocytes</b> et/ou de <b>plaquettes</b> sont : > <b>4000/<math>\mu</math>l</b> ou > <b>100 000/<math>\mu</math>l</b> .	
<b>Infections</b>	<b>Contre-indication en cas d'infections</b> , notamment en cas de leucopénie. <b>Surveillance symptômes respiratoires</b> pendant toute la durée du traitement. <b>Conseiller</b> les patients de surveiller	Risque de lymphopénie prolongée. Une lymphopénie plus prononcée est observée lorsque la bendamustine est associée au rituximab. Des cas d'infections graves et fatales ont été observés,

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :

**BENDAMUSTINE**

Nom commercial :

**LEVACT® et  
 génériques/hybrides**

OMEDIT IDF 2022

Version : 14

Création : Janvier 2011  
 Révision : Mars 2022

	<p>rapidement tout nouveau signe d'infection, y compris la survenue de fièvre ou de symptômes respiratoires. <b>Arrêt</b> du traitement si signe d'infection opportuniste.</p> <p>En cas de faible nombre de lymphocytes TCD4 positifs (&lt;200 µl), une prophylaxie contre la pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP) doit être envisagée.</p> <p><b>Envisager une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)</b> dans le diagnostic différentiel chez les patients présentant de nouveaux signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux, ou une aggravation de ces signes et symptômes. En cas de <b>suspicion d'une LEMP</b>, procéder à des évaluations appropriées du diagnostic et <b>interrompre le traitement</b> jusqu'à l'exclusion de la LEMP.</p>	<p>notamment des infections bactériennes (sepsis, pneumonie) et des infections opportunistes incluant pneumonie à <i>P. jirovecii</i>, virus de la varicelle et du zona et cytomégalovirus.</p> <p>Des cas de LEMP, dont certains d'issue fatale ont été rapportés, particulièrement en association au rituximab ou l'obinutuzumab.</p> <p>Les patients présentant une neutropénie et/ou une lymphopénie associée à un faible taux de CD4+ induite(s) par le traitement sont plus prédisposés aux infections.</p>
<b>Cancer de la peau non-mélanome</b>	Examen périodique de la peau chez tous les patients, particulièrement ceux présentant des facteurs de risque pour le cancer de la peau.	Augmentation du risque de cancer de la peau non-mélanome (carcinome basocellulaire et cancer épidermoïde)
<b>Réactivation de l'hépatite B</b>	<p><b>Dépistage du VHB</b> avant l'instauration du traitement et consultation d'un spécialiste si résultat positif au dépistage ou si séroconversion au cours du traitement.</p> <p><b>Surveillance étroite</b> des patients ayant des antécédents d'infection par le VHB pendant toute la durée du traitement et plusieurs mois après la fin du traitement.</p>	Des réactivations de l'hépatite B ont été observées chez les porteurs chroniques du virus. Certains cas ont entraîné une insuffisance hépatique aigüe ou une issue fatale.
<b>Réactions cutanées</b>	<p>- Lorsqu'une réaction cutanée apparaît, elle peut s'étendre et s'aggraver au cours des administrations suivantes : <b>si les réactions cutanées s'étendent, le traitement par Levact® doit être suspendu ou interrompu.</b></p> <p>- Si le traitement par le <b>Levact® est suspecté</b> d'avoir induit des réactions cutanées <b>sévères</b>, il doit être <b>interrompu.</b></p>	Réactions cutanées rapportées (rash, toxidermie, exanthème bulleux...). Cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de syndrome DRESS parfois fatals rapportés. Les médecins doivent informer leurs patients des signes et des symptômes de ces réactions et doivent également les prévenir

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :

**BENDAMUSTINE**

Nom commercial :

**LEVACT® et  
 génériques/hybrides**

OMEDIT IDF 2022

Version : 14

Création : Janvier 2011  
 Révision : Mars 2022

		de consulter immédiatement en cas de leur survenue. Certains évènements si administration en association avec d'autres anticancéreux. De ce fait, la responsabilité de Levact® est incertaine.
<b>Patients avec troubles cardiaques</b>	<b>Surveillance kaliémie</b> <b>Surveillance ++</b> des patients présentant une pathologie cardiaque ou des antécédents de pathologie cardiaque. <b>Si kaliémie &lt; 3,5 mEq/l :</b> supplémentation en potassium et ECG	Des cas fatals d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque ont été rapportés.
<b>Nausées, vomissements</b>	Traitement par antiémétique si besoin	
<b>Syndrome de lyse tumorale</b>	Mesures préventives : <b>volémie adéquate, surveillance rapprochée du bilan sanguin</b> (en particulier potassium et acide urique). <b>L'utilisation de l'allopurinol pendant une à deux semaines en début de traitement par Levact® doit être considérée mais il n'est pas forcément un traitement standard.</b>	Survient généralement dans les <b>48 heures après la 1<sup>re</sup> administration</b> de Levact®. Sans intervention, le syndrome de lyse tumorale peut entraîner une insuffisance rénale aiguë et le décès.
<b>Anaphylaxie</b>	- Interroger les patients sur la survenue de symptômes suggérant une réaction à la perfusion après le 1 <sup>er</sup> cycle de traitement. - Mesures de prévention de réactions sévères chez les patients ayant présenté des réactions à la perfusion : administration d' <b>antihistaminiques, d'antipyrétiques</b> et de <b>corticoïdes</b> au cours des cycles suivants.	Réactions à la perfusion fréquentes au cours des essais cliniques. Symptômes généralement modérés (fièvre, frissons, prurit, rash...) Si réactions de grade 3 ou réaction allergique importante pas de retraitement des patients en général. Rares cas de réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes
<b>Extravasation</b>	Arrêt de la perfusion. L'aiguille doit être retirée après une aspiration courte. La zone affectée doit ensuite être refroidie. Le bras doit être surélevé. L'intérêt d'un traitement additionnel comme l'utilisation de corticoïdes n'a pas été clairement établi.	

**INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES**

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

❖ Source ANSM : RCP et Thésaurus IAM (version [10/2020](#))

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :

**BENDAMUSTINE**

Nom commercial :

**LEVACT® et  
 génériques/hybrides**

OMEDIT IDF 2022

Version : 14

Création : Janvier 2011  
 Révision : Mars 2022

**+ VACCINS VIVANTS ATTENUÉS (Thésaurus)**

Risque de **maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle**.

Ne pas utiliser pendant le traitement et pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie.

**CONTRE-INDICATION**

**+ OLAPARIB (Thésaurus)**

Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur.

**Association DECONSEILLÉE**

**+ PHÉNYTOÏNE (et, par extrapolation, FOSPHÉNYTOÏNE) (Thésaurus)**

Risque de **survenue de convulsions** par ↓ de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par ↑ de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

**Association DECONSEILLÉE**

**+ AGENTS MYELOSUPPRESSEURS (RCP)**

Potentialisation de la toxicité médullaire du Levact®.

**Précaution d'emploi**

**+ ANTIVITAMINE K (Thésaurus)**

↑ **du risque thrombotique et hémorragique** en cas de cancer. De plus, possible interaction entre AVK et chimiothérapie → **Contrôle plus fréquent de l'INR**.

**Précautions d'emploi**

**+ FLUCYTOSINE (Thésaurus)**

Risque de majoration de la toxicité hématologique.

**A prendre en compte**

**+ IMMUNOSUPPRESSEURS**

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lympho- prolifératif.

**A prendre en compte (Thésaurus)  
 Précaution d'emploi (RCP)**

**+ Inhibiteurs du CYP1A2 (fluvoxamine, ciprofloxacine, aciclovir, cimétidine) (RCP)**

Interaction potentielle: Intervention de l'isoenzyme 1A2 du CY P450 dans le métabolisme du chlorhydrate de bendamustine.

**Précaution d'emploi**

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

Aucune donnée disponible sur le CRAT le 16/03/2022.

	<b>Conduite à tenir</b>	<b>Niveau de preuve</b>
Contraception	<p><b>Femme en âge de procréer</b> : Contraception efficace avant et pendant le traitement</p> <p><b>Hommes</b> :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ <b>Ne pas concevoir d'enfant</b> pendant le traitement et ce <b>jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci</b>.</li> <li>❖ <b>Possibilité de conservation de leur sperme</b> avant le traitement en raison du</li> </ul>	

**RECOMMANDATION**

Dénomination Commune Internationale :

**BENDAMUSTINE**

Nom commercial :

**LEVACT® et  
 génériques/hybrides**

OMEDIT IDF 2022

Version : 14

Création : Janvier 2011  
 Révision : Mars 2022

	risque d'infertilité irréversible au cours du traitement.	
Grossesse	<p><b>Ne pas administrer</b></p> <p>Si le traitement est absolument nécessaire ou si grossesse survient au cours du traitement, la patiente doit être informée sur les risques qu'encourt l'enfant à naître. Elle doit être attentivement surveillée. La possibilité d'une consultation génétique devra être envisagée</p>	<p>Chez l'animal :  <b>embryo-fœtotoxique, tératogène et génotoxique.</b></p> <p>Chez l'homme : Pas de données</p>
Allaitement	<b>CONTRE INDICATION</b>	Chez l'homme : pas de données