

LEVACT® 2,5 mg/ml

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chlorhydrate de bendamustine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que **LEVACT®** 2,5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser **LEVACT®** 2,5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion ?
3. Comment utiliser **LEVACT®** 2,5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver **LEVACT®** 2,5 mg/ml, poudre pour solution à diluer pour perfusion ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE **LEVACT®** 2,5 MG/ML, POUDRE POUR SOLUTION A DILUER POUR PERFUSSION ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

LEVACT® appartient à un groupe de médicaments dénommés médicaments cytotoxiques.

Indications thérapeutiques

LEVACT® est un médicament utilisé dans le traitement de certaines maladies cancéreuses.

LEVACT® est utilisé seul (monothérapie) ou en association avec d'autres médicaments dans le traitement des formes suivantes de cancer :

- leucémie lymphoïde chronique, dans le cas où une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée pour vous.
- lymphome non hodgkinien, qui n'a pas ou très peu répondu à un traitement antérieur par rituximab.
- myélome multiple, dans le cas où le traitement comportant du thalidomide ou du bortezomib n'est pas approprié pour vous.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER **LEVACT®** 2,5 MG/ML, POUDRE POUR SOLUTION A DILUER POUR PERFUSSION ?

N'utilisez jamais **LEVACT®** :

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active (chlorhydrate de bendamustine) ou à l'un des composants contenus dans **LEVACT®** ;
- si vous allaitez ;
- si vous souffrez d'un dysfonctionnement sévère du foie (atteinte des cellules fonctionnelles du foie) ;
- si vous avez une coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux due à un problème hépatique ou sanguin (jaunisse) ;
- si vous avez une atteinte sévère de la fonction de la moelle osseuse (myélosuppression) et des modifications importantes du taux de globules blancs et/ou de plaquettes dans le sang (si les valeurs ont chuté respectivement de < 3 000/µl ou < 75 000/µl) ;
- si vous avez subi une intervention chirurgicale lourde moins de 30 jours avant le début du traitement ;
- si vous avez une infection, notamment lorsque celle-ci est accompagnée d'une réduction du nombre de globules blancs (leucopénie) ;
- si vous recevez le vaccin contre la fièvre jaune.

Faites attention avec **LEVACT®** :

Ce médicament doit être utilisé AVEC PRECAUTION :

- si vous avez une diminution des capacités de fabrication des cellules sanguines par la moelle osseuse, vous devez faire contrôler votre taux de globules blancs et de plaquettes avant de commencer le traitement par **LEVACT®**, avant et entre chaque cure de traitement ;
- si vous présentez des signes d'infection comme de la fièvre, des symptômes pulmonaires, vous devez contacter votre médecin ;
- si vous souffrez de réactions cutanées pendant le traitement par **LEVACT®**, ces réactions peuvent s'aggraver ;
- si vous présentez une maladie cardiaque (crise cardiaque, douleur thoracique, troubles sévères du rythme cardiaque) ;
- si vous ressentez tout type de douleur, si vous avez du sang dans les urines, ou si vous urinez moins. Quand votre maladie est très grave, votre corps n'est pas capable d'éliminer tous les déchets cellulaires ; c'est le syndrome de lyse tumorale. Il peut entraîner une insuffisance rénale et des problèmes cardiaques dans les 48 heures après la première administration de **LEVACT®**. Vous devez informer votre médecin afin qu'il puisse vous prescrire d'autres médicaments pour prévenir ces effets ;
- si vous souffrez de réactions allergiques sévères ou d'hypersensibilité, vous devez faire attention aux éventuelles réactions dues à la perfusion après le premier cycle de traitement.

Il est conseillé aux hommes de ne pas concevoir d'enfant durant le traitement avec **LEVACT®** et ce jusqu'à 6 mois après l'arrêt de celui-ci. Avant de commencer le traitement, vous devez demander conseil sur la conservation du sperme en raison du risque d'infertilité permanente.

En cas d'injection non intentionnelle en dehors des vaisseaux sanguins (extravasation), l'administration doit

être interrompue immédiatement. L'aiguille sera retirée après une courte aspiration et la zone cutanée affectée, refroidie. Le bras doit être surélevé. L'utilisation de traitements complémentaires comme les corticoïdes, n'a pas clairement démontré de bénéfices (voir rubrique 4 « quels sont les effets indésirables éventuels »).

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si **LEVACT®** est utilisé en association avec des médicaments qui inhibent la formation des cellules sanguines dans la moelle osseuse, cet effet peut être intensifié.

Si **LEVACT®** est utilisé en association avec des médicaments qui modifient votre réponse immunitaire, cet effet peut être intensifié.

Les médicaments cytotoxiques peuvent diminuer l'efficacité de la vaccination à base de virus vivants. De plus les médicaments cytotoxiques augmentent le risque d'infection après la vaccination avec un vaccin à base de virus vivants (par exemple vaccination virale).

Grossesse

LEVACT® peut entraîner des atteintes génétiques et a été à l'origine de malformations, lors d'études chez l'animal. Vous ne devez pas utiliser **LEVACT®** pendant la grossesse sauf si votre médecin le juge nécessaire. En cas de traitement, vous devez consulter un médecin sur les risques potentiels d'effets indésirables encourus pour l'enfant à naître et une consultation génétique est recommandée. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser des moyens de contraception avant et pendant le traitement par **LEVACT®**.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez rapidement votre médecin et effectuez une consultation génétique.

Si vous êtes un homme, vous devez éviter de concevoir un enfant durant le traitement par **LEVACT®** et ce jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Du fait du risque d'infertilité irréversible, vous pouvez vous renseigner sur la possibilité de conservation du sperme avant de débuter le traitement par **LEVACT®**.

Allaitement

LEVACT® est contre-indiqué pendant l'allaitement. Si le traitement par **LEVACT®** est nécessaire alors que vous allaitez, l'allaitement devra être arrêté.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude sur les effets sur la conduite de véhicules ou de machines n'a été réalisée.

Ne pas conduire si vous avez des effets indésirables tels que des vertiges ou un manque de coordination.

3. COMMENT UTILISER **LEVACT®** 2,5 MG/ML, POUDRE POUR SOLUTION A DILUER POUR PERFUSSION ?

LEVACT® est administré par voie intra-veineuse, en perfusion de 30 à 60 minutes, à différentes doses, seul (monothérapie), ou en association à d'autres médicaments.

Le traitement ne doit pas être initié si le nombre de globules blancs (leucocytes) est inférieur à 3 000 cellules/µl et/ou si le nombre de plaquettes est inférieur à 75 000 cellules/µl.

Votre médecin déterminera ces valeurs à intervalles réguliers.

Leucémie lymphoïde chronique

LEVACT® 100 mg/m ² de surface corporelle (elle est calculée à partir de votre taille et de votre poids)	à J1 et J2
---	------------

Ce cycle de traitement sera répété 4 semaines plus tard et jusqu'à 6 fois

Lymphome non hodgkinien

LEVACT® 120 mg/m ² de surface corporelle (elle est calculée à partir de votre taille et de votre poids)	à J1 et J2
---	------------

Ce cycle de traitement est répété 3 semaines plus tard au moins 6 fois

Myélome multiple

LEVACT® 120 – 150 mg/m ² de surface corporelle (elle est calculée à partir de votre taille et de votre poids)	à J1 et J2
---	------------

Prednisone 60 mg/m ² de surface corporelle par voie intraveineuse ou par voie orale (elle est calculée à partir de votre taille et de votre poids)	à J1, J2, J3 et J4
---	--------------------

Ce cycle de traitement est répété 4 semaines plus tard au moins 3 fois

Le traitement doit être interrompu lorsque le taux de globules blancs (leucocytes) et/ou de plaquettes devient respectivement inférieur à 3 000/µl ou à 75 000/µl. Le traitement peut être poursuivi lorsque le taux de

globules blancs et de plaquettes est remonté pour atteindre des valeurs respectivement supérieures à 4 000 cellules/µl et 100 000 cellules/µl.

Insuffisances hépatique et rénale

Selon le degré d'insuffisance de votre fonction hépatique, il peut être nécessaire d'ajuster la dose à administrer (par une diminution de 30% de la dose en cas d'insuffisance hépatique modérée). Il n'est pas nécessaire de pratiquer d'ajustement de dose en cas d'insuffisance rénale. Votre médecin décidera si un ajustement de la dose est nécessaire.

Comment est-il administré

Le traitement par **LEVACT®** doit être entrepris uniquement par des médecins expérimentés dans le traitement des tumeurs. Votre médecin vous donnera la dose exacte de **LEVACT®** et emploiera les précautions nécessaires.

Votre médecin administrera la solution pour perfusion après préparation selon la prescription. La solution est administrée par voie intraveineuse en perfusion courte de 30 à 60 minutes.

Durée du traitement

Il n'y a pas de règle générale définie concernant la durée de traitement par **LEVACT®**. La durée du traitement dépend de la maladie et de la réponse au traitement.

Si vous êtes inquiet ou si vous avez des questions concernant le traitement par **LEVACT®**, veuillez contacter votre médecin ou votre infirmière.

Si vous oubliez de prendre **LEVACT®** :

En général, dans le cas où une dose de **LEVACT®** a été oubliée, votre médecin maintiendra le schéma d'administration prévu.

Si vous arrêtez de prendre **LEVACT®** :

Votre médecin décidera d'interrompre le traitement ou de le remplacer par une préparation différente.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, **LEVACT[®]** est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.
Les définitions suivantes sont employées pour évaluer la fréquence des effets indésirables :

Très fréquent	au moins 1 patient traité sur 10
Fréquent	moins de 1 patient sur 10 mais plus de 1 patient traité sur 100
Peu fréquent	moins de 1 patient sur 100 mais plus de 1 patient traité sur 1000
Rare	moins de 1 patient sur 1000 mais plus de 1 patient traité sur 10 000
Très rare	moins de 1 patient traité sur 10 000
Fréquence indéterminée	Ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles

Des modifications des tissus (nécroses) ont très rarement été observées à la suite d'une injection accidentelle dans les tissus en dehors des vaisseaux sanguins (injection péri-vasculaire). Une sensation de brûlure au point d'injection peut témoigner d'une injection en dehors des vaisseaux sanguins. La conséquence d'une telle administration peut être une douleur et une mauvaise cicatrisation de la peau.

L'effet indésirable dose limitant de **LEVACT[®]** est une altération de la fonction de la moelle osseuse, qui habituellement revient à la normale à la fin du traitement. La suppression de la fonction de la moelle osseuse augmente le risque d'infection.

Très fréquent

- Diminution du nombre de globules blancs du sang (leucopénie)
- Diminution du taux de pigment rouge du sang (hémoglobine)
- Diminution du nombre de plaquettes (thrombopénie)
- Infections
- Mal au cœur (nausées)
- Vomissement
- Inflammation des muqueuses
- Augmentation du taux de créatinine sanguine
- Augmentation du taux d'urée sanguine
- Fièvre
- Fatigue

Fréquent

- Saignement (hémorragie)
- Troubles du métabolisme dus aux produits libérés lors de la destruction des cellules cancéreuses
- Diminution du nombre de globules rouges entraînant une pâleur et pouvant induire une faiblesse ou un essoufflement (anémie)
- Diminution de certains globules blancs dans le sang (neutropénie)
- Réactions d'hypersensibilité telles qu'inflammation cutanée allergique (dermatite), urticaire
- Augmentation des enzymes hépatiques ASAT/ALAT
- Augmentation des enzymes phosphatases alcalines
- Augmentation des pigments biliaires
- Diminution du taux de potassium dans le sang
- Troubles de la fonction cardiaque (dysfonctionnement cardiaque)
- Troubles du rythme cardiaque (arythmie)
- Diminution de la pression artérielle (hypotension)
- Augmentation de la pression artérielle (hypertension)
- Troubles de la fonction pulmonaire
- Diarrhée
- Constipation
- Inflammation de la bouche (stomatite)
- Perte d'appétit
- Chute des cheveux
- Modifications de la peau
- Absence de règles (aménorrhée)
- Insomnie
- Frissons
- Douleur
- Déshydratation

Peu fréquent

- Accumulation de liquide dans l'espace autour du cœur (rûte de liquide dans l'espace péricardique)

Rare

- Infection du sang (septicémie)
- Réactions d'hypersensibilité allergiques sévères (réactions anaphylactiques)
- Signes semblables aux réactions anaphylactiques (réactions anaphylactoides)
- Somnolence
- Extinction de voix (aphonie)
- Insuffisance circulatoire aiguë
- Rougeur de la peau (érythème)
- Inflammation de la peau (dermatite)
- Démangeaisons (prurit)
- Eruption cutanée (exanthème maculaire)
- Transpiration excessive

Très rare

- Inflammation atypique primaire des poumons (pneumonie)
- Destruction des globules rouges (hémolyse)
- Rapide diminution de la pression artérielle accompagnée parfois de réactions allergiques cutanées ou de rash (choc anaphylactique)
- Trouble du goût
- Trouble de la sensation (paresthésie)
- Atteinte des nerfs des membres (neuropathie périphérique)
- Troubles du système nerveux (syndrome anticholinergique)
- Troubles neurologiques
- Manque de coordination (ataxie)
- Inflammation du cerveau (encéphalite)
- Accélération du rythme cardiaque (tachycardie)
- Crise cardiaque, douleur thoracique (infarctus du myocarde)
- Insuffisance cardiaque
- Inflammation des veines (phlébite)
- Formation de tissu dans les poumons (fibrose pulmonaire)
- Inflammation de l'œsophage avec saignement (œsophagite hémorragique)
- Saignement de l'estomac ou de l'intestin
- Infertilité
- Défaillance multi-viscérale

Fréquence indéterminée

- Insuffisance hépatique

Des cas de tumeurs secondaires ont été rapportés (syndrome myélodysplasique, une leucémie myéloïde aiguë et un carcinome bronchique) lors d'un traitement par **LEVACT[®]**. La relation avec le traitement par **LEVACT[®]** n'est pas clairement déterminée.

Un petit nombre de cas de sévères réactions cutanées (syndrome de Stevens-Johnson et nécroses toxiques épidermiques) ont été rapportés. La relation avec le traitement par **LEVACT[®]** n'est pas clairement déterminée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier(ère). Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site Internet www.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER LEVACT[®] 2,5 MG/ML, POUDRE POUR SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser **LEVACT[®]** après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

Les solutions pour perfusion correctement préparées sont stables 3,5 heures dans des poches polyéthylène à température ambiante et 2 jours au réfrigérateur.

LEVACT[®] ne contient aucun conservateur. Les solutions ne doivent pas être utilisées au-delà de ces durées. L'utilisateur est responsable du maintien des conditions d'aseptie.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient LEVACT[®] ?

La substance active est : chlorhydrate de bendamustine

L'autre composant est : mannitol

Un flacon contient 25 mg de chlorhydrate de bendamustine ou 100 mg de chlorhydrate de bendamustine.

Après reconstitution, 1 ml de la solution à diluer contient 2,5 mg de chlorhydrate de bendamustine.

Qu'est ce que LEVACT[®] et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion. 25 mg en flacon (verre brun) de 26 ml ou 100 mg en flacon (verre brun) de 60 ml, muni d'un bouchon en caoutchouc maintenu par une capsule d'aluminium.

La poudre est blanche et cristalline.

LEVACT[®] est disponible en boîte de :

5 flacons contenant 25 mg de chlorhydrate de bendamustine

et

5 flacons contenant 100 mg de chlorhydrate de bendamustine.

Titulaire

Astellas Pharma GmbH
Postfach 50 01 66
D-80971 Munich
Allemagne

Exploitant

Mundipharma SAS
7-11 Quai André Citroën
75015 Paris
France

Fabricant

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfeifenrieder Strasse 5
82515 Wolfratshausen
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est Avril 2016.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Comme avec toutes les autres substances cytotoxiques, des mesures de sécurité plus strictes s'appliquent en ce qui concerne le personnel soignant et les médecins, en raison de l'effet potentiellement mutagène et cancérigène de la préparation. Lors de la manipulation de **LEVACT[®]**, éviter l'inhalation (inspiration) et le contact du produit avec la peau et les muqueuses (port de gants, de vêtements de protection, et éventuellement d'un masque protecteur). Si toutefois une partie du corps entre en contact avec le produit, la nettoyer soigneusement avec de l'eau et du savon et rincer les yeux avec une solution saline à 0,9 % (isotonique). Il est recommandé de travailler sous une hotte de protection spécifique (hotte à flux laminaire) avec une feuille absorbante jetable imperméable aux liquides. Les articles entrant en contact avec le produit sont à considérer comme des déchets cytotoxiques. Se conformer aux directives nationales relatives à la destruction du matériel cytotoxique. Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler les agents cytotoxiques.

La solution prête à l'emploi doit être préparée par dissolution du contenu d'un flacon de **LEVACT[®]**

exclusivement avec de l'eau pour préparations injectables, comme suit :

1. Préparation de la solution concentrée

- un flacon de **LEVACT[®]** contenant 25 mg de chlorhydrate de bendamustine est d'abord dissout dans 10 ml d'eau pour préparations injectables par agitation.

- un flacon de **LEVACT[®]** contenant 100 mg de chlorhydrate de bendamustine est d'abord dissout dans 40 ml d'eau pour préparations injectables par agitation.

2. Préparation de la solution pour perfusion

Dès qu'une solution limpide est obtenue (généralement après 5 à 10 minutes), la totalité de la dose recommandée de **LEVACT[®]** est immédiatement diluée dans une solution saline à 0,9% (isotonique) pour obtenir un volume final d'environ 500 ml. **LEVACT[®]** ne doit pas être dilué avec toutes autres solutions pour perfusion ou injection. La solution pour perfusion de **LEVACT[®]** ne doit pas être mélangée avec d'autres substances.